



**Neue Ansätze der Diagnostik und Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-
/Hyperaktivitätsstörungen im Kindes-und Jugendalter**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Psychologie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Cornelia Soff

aus Schlüchtern

Marburg, im Februar 2016

Vom Fachbereich Psychologie

der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation angenommen am: 12.04.2016

Erstgutachter: Prof. Dr. Hanna Christiansen

Zweitgutachter: Prof. Dr. Inge Kamp-Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2016

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die mich in den letzten Jahren bei der Durchführung und Fertigstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben:

Frau Prof. Dr. Hanna Christiansen für ihre fachliche Anleitung, ihren kompetenten Rat und die sehr motivierende Zusammenarbeit.

Frau Prof. Inge Kamp-Becker für die Begutachtung der Arbeit und ihr offenes Ohr, wenn es mal schwierig wurde...

Herrn Prof. Dr. Michael Siniatchkin und Frau Dr. Anna Sotnikova, die mir die Mitarbeit in dem Projekt zur transkraniellen Gleichstromstimulation ermöglicht haben.

Den Teilnehmern des Doktorandenkolloquiums für die konstruktive Kritik und wertvollen Hinweise.

Meinen Kollegen aus der Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapie-Ambulanz in Marburg und der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie für die andauernden Ermunterungen und aufbauenden Worte.

Frau Dr. Mira-Lynn Chavanon, die mich vor allem in den letzten Wochen mit ihrem kompetenten Wissen und emotionalem Beistand unterstützt hat.

Und natürlich meiner Familie, meinem Mann und meinen beiden Kindern für den Ausgleich, die Unterstützung und die Geduld, die sie mit mir über diese lange Zeit hatten!

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung und Abstract.....	6
1.1	Zusammenfassung.....	6
1.2	Abstract	8
2	Einleitung.....	10
2.1	Symptomatik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung	11
2.2	Epidemiologie	12
2.2.1	Prävalenz	12
2.2.2	Verlauf und Komorbidität	13
2.3	Ätiologie	15
2.3.1	Genetische Faktoren	15
2.3.2	Exogene Faktoren	16
2.3.3	Neuropsychologische Befunde und Modelle.....	17
2.3.4	Befunde der Morphometrie und funktionellen Bildgebung	19
2.4	Diagnostik	21
2.4.1	Neuropsychologische Diagnostik	22
2.4.2	Der Quantified behavior test (QbTest)	23
2.5	Therapie	26
2.5.1	Die transkranielle Gleichstromstimulation	27
3	Zielsetzungen und Fragestellungen der Dissertation	30
3.1	Zielsetzungen Studie 1	30
3.2	Zielsetzungen Studie 2	31

3.3	Zielsetzungen Studie 3	32
4	Zusammenfassung der Studien und ihrer Ergebnisse	33
4.1	Additiver Nutzen des QbTests in der Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter	33
4.2	Transcranial direct-current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder	36
4.3	Trascranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder	39
5	Zusammenfassende Diskussion	42
5.1	Vorzüge der Arbeit	46
5.2	Einschränkungen der Arbeit	47
5.3	Ausblick	50
6	Literaturverzeichnis	52
	Anhang	64
A	Manuskript 1	64
B	Manuskript 2	65
C	Manuskript 3	66
D	Publikationsliste	67
	Eidesstattliche Erklärung	69

1 Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), zu deren Vollbild die Kernsymptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität gehören, zählt zu den häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. In den letzten Jahren sind vor allem neuropsychologische Modelle zur Ätiopathogenese der ADHS in den Fokus der ADHS-Forschung gerückt. Exekutive Funktionsdefizite, insbesondere im Bereich der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses, sind bei Patienten mit ADHS ein gut und vielfach replizierter Befund. Vor diesem Hintergrund scheint sowohl die Entwicklung von Diagnoseinstrumenten zur Feststellung neuropsychologischer Defizite, als auch deren Behandlungsmöglichkeiten von besonderer Bedeutung zu sein.

Im vorliegenden Kumulus werden drei Studien vorgestellt, die sich zum einen mit der neuropsychologischen Diagnostik der ADHS, als auch mit einer möglichen neuen Behandlungsform neuropsychologischer Defizite bei Jugendlichen mit ADHS auseinandersetzen.

Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen zu den psychometrischen Eigenschaften und dem Nutzen neuropsychologischer Verfahren, die zunehmend häufiger in der Diagnostik der ADHS eingesetzt werden. Daher wurden in **der ersten Studie** die psychometrischen Eigenschaften des Quantified behavior Tests (QbTest 6-12), dem bisher einzigen neuropsychologischen Verfahren, das alle drei Kernsymptome der ADHS erfasst, über die Bestimmung der konvergenten und diskriminanten Validität untersucht. Zudem wurde überprüft, ob der QbTest 6-12 besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS diskriminieren kann als ein anderer computergestützter neuropsychologischer Test, der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung von Kindern (KiTAP). In den Multitrait-Multimethod-Analysen waren die Kriterien für konvergente und diskriminante Validität des QbTests 6-12 nur

eingeschränkt erfüllt. Jedoch diskriminierte der QbTest mit einer korrekten Zuordnungsquote von 73.8 % besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS als die KiTAP.

Kinder mit ADHS weisen im Vergleich zu gesunden Kindern eine verminderte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) auf, was u. a. mit einer verminderten Leistung in Arbeitsgedächtnistests assoziiert wird. Eine Normalisierung der Aktivität in diesem Gehirnnareal könnte dieses Defizit möglicherweise reduzieren. Mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) ist es möglich, die Erregungsbereitschaft verschiedener kortikaler Areale zu verändern. **Die zweite Studie** ging daher der Frage nach, ob die anodale tDCS über dem DLPFC bei Jugendlichen mit ADHS zu einer Reduktion neuropsychologischer Defizite (erhoben mit dem QbTest) und der klinischen Symptomatik führen kann. Daran anknüpfend wurde in **der dritten Studie** während einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) der Effekt der anodalen tDCS über dem DLPFC auf die Leistung in einem Arbeitsgedächtnistest und die Aktivierung relevanter neuronaler Netzwerke im Vergleich zu einer Shamstimulation untersucht. Explorative Analysen ergaben an Hand der klinischen Einschätzung durch die Eltern eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und der Impulsivität. Im QbTest zeigte sich eine signifikante Reduktion der Hyperaktivität und Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung. Die fMRT-Analysen ergaben eine signifikant höhere Aktivierung in den Regionen des linken DLPFC, des linken Prämotorcortex (PMC), des linken supplementär motorischen Areals (SMA) und des posterioren Parietalcortex (PPC) in der tDCS-Bedingung im Vergleich zur Sham-Bedingung.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Studienergebnisse dafür, dass der QbTest, vor allem durch seine objektive Messung der Hyperaktivität, einen zusätzlichen Nutzen im Rahmen der Diagnosestellung der ADHS liefern kann. Des Weiteren untermauern die Studien das Potential der anodalen tDCS als mögliche alternative Behandlungsmöglichkeit der ADHS.

1.2 Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with its core symptoms inattention, impulsivity and hyperactivity is one of the most common mental disorders in childhood and adolescence. ADHD research focused predominantly on neuropsychological models of etiopathogenesis of ADHD in the last couple of years. Executive dysfunction, especially concerning attention and working memory, is common in patients with ADHD. With this in mind, the development of diagnostic instruments that assess neuropsychological deficits and result in specific treatment options is of extraordinary importance.

In this cumulus three studies will be presented dealing with neuropsychological assessment of ADHD on the one hand, and, on the other hand, with one new treatment option for neuropsychological deficits in adolescents suffering from ADHD.

So far there are only few studies addressing the psychometric properties of neuropsychological assessment and their benefits. **The first study** investigated the psychometric properties of the Quantified behavior Test (QbTest 6-12). Until now, the QbTest is the only neuropsychological test to objectively assess the three core symptoms inattention, hyperactivity and impulsivity of ADHD. Furthermore, it was tested whether the QbTest was able to discriminate better between children with and without ADHD than another computer based neuropsychological test called the KiTAP (Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung). In a multitrait-multimethod analysis the criteria for convergent and discriminant validity of the QbTest were only partially supported. However, with an overall correct classification rate of 73.8 % the QbTest achieved a superior discrimination rate compared to the KiTAP.

Children and adolescents with ADHD show lower working memory performance compared to healthy subjects. This has been attributed to diminished activation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). A normalization of the activity in this brain area could possibly reduce this deficit. By means of transcranial direct current stimulation (tDCS),

it is possible to change the excitability of different cortical areas. **The second study** therefore dealt with the question whether anodal tDCS over the DLPFC in adolescents with ADHD may lead to a reduction of neuropsychological deficits (assessed by the QbTest) and clinical symptoms. Finally, **the third study** investigated the effect of anodal tDCS over the DLPFC on achievements in a working memory test and the activation of relevant neuronal networks compared to a sham stimulation. Therefore functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used. Explorative analysis based on clinical assessments by the parents showed an improvement of attention and impulsivity. The QbTest revealed a significant reduction of hyperactivity and an improvement of the attention performance. FMRI analysis showed a significantly higher activation of the areas of the left DLPFC, the left premotor cortex (PMC), the left supplementary motor area (SMA) and the posterior parietal cortex (PPC) in the tDCS condition compared to the sham condition.

In summary, the present study results suggest that the QbTest, especially because of its objective measurement of hyperactivity, provides an additional diagnostic value. Furthermore the studies point the potential of anodal tDCS as an alternative treatment option for ADHD.

2 Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört weltweit zu den häufigsten Störungsbildern im Kindes- und Jugendalter (Polanczyk & Rohde, 2007; Thomas et al., 2015). Durch unaufmerksames, impulsives und überaktives Verhalten sind die Kinder und Jugendlichen sowohl im schulischen Setting, als auch im häuslichen Umfeld und im Umgang mit Gleichaltrigen beeinträchtigt. Aufgrund der Heterogenität des Störungsbildes fehlen jedoch bislang zuverlässige diagnostische Verfahren zu deren Feststellung (Petermann & Toussaint, 2009; Naglieri & Goldstein, 2006). Eine zuverlässige Diagnosestellung ist allerdings Grundlage einer sich anschließenden erfolgreichen Behandlung. Auch die Tatsache, dass eine unbehandelte ADHS mit erheblichen Risiken und Belastungen verbunden ist, wie beispielsweise Entwicklungsverzögerungen (Dyck & Piek, 2012), häufigen komorbiden Störungen (Schmidt et al., 2012) oder erhöhtem Risikoverhalten, wie etwa Substanzkonsum (Molina et al., 2013), unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen und validen Diagnostik und Weiterentwicklung der Interventionsmöglichkeiten.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit neuen Ansätzen der Diagnostik und Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Im Folgenden wird zunächst auf die Symptomatik der ADHS, die Diagnostik und die wichtigsten Behandlungsansätze eingegangen. Die Darstellung der diagnostischen Möglichkeiten fokussiert dabei v. a. auf die neuropsychologische Diagnostik, insbesondere den Quantified behavior test (QbTest; Ulberstad, 2012), der in den vorliegenden Studien eingesetzt wurde. Bei den Behandlungsansätzen wird der Schwerpunkt auf die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) als mögliche neue, alternative Behandlungsmöglichkeit gelegt, die in den Studien 2 und 3 eingesetzt wurde.

2.1 Symptomatik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Charakteristisch für das Störungsbild der ADHS ist nach den beiden gängigen internationalen Diagnosesystemen, der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10; World Health Organisation (WHO), Dilling, Mombour, & Schmidt, 2011) und dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th and 5th edition (DSM-IV; DSM-5; American Psychiatric Association; 2003, 2013) die Symptomtrias Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. D. h., die Kinder sind häufig nicht in der Lage, ihre Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten, machen Sorgfaltsfehler, verlieren häufig Gegenstände oder sind vergesslich (Beispiele aus dem Bereich der Unaufmerksamkeit). Darüber hinaus sind sie sehr zappelig, laufen häufig herum, sind unnötig laut (Beispiele aus dem Bereich der Hyperaktivität) oder sie platzen oft mit Antworten heraus, können nicht abwarten und reden sehr viel (Beispiele aus dem Bereich der Impulsivität). Die genannten Symptome müssen mindestens sechs Monate in einem abnormen Ausmaß und situationsübergreifend (z. B. in der Schule, zu Hause oder in der Freizeit) vorliegen und ein deutliches Leiden oder eine Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit verursachen. Der Beginn der Störung sollte vor dem siebten (ICD-10; DSM-IV) bzw. dem zwölften Lebensjahr (DSM-5) liegen.

Im ICD-10 kann die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0) von der hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens (F90.1) unterschieden werden und unter F98.8 mit den „sonstigen näher bezeichneten Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ eine Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität kodiert werden. Im DSM-IV bzw. DSM-5 werden drei verschiedene Subtypen angegeben: der kombiniert unaufmerksame und hyperaktiv-impulsive Typ (ADHS-C; 314.01), der vorwiegend unaufmerksame Typ (ADHS-U; 314.00) und der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ (ADHS-H/I; 314.01).

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Prävalenz

Prävalenzangaben zu ADHS sind je nach Methodik der Studien, also beispielsweise je nach zugrunde liegenden Klassifikationssystemen (ICD-9, ICD-10, DSM-III, DSM-III-R oder DSM-IV) oder Messinstrumenten und Stichprobeneigenschaften (z. B. Herkunft, Alter, Geschlecht oder sozioökonomischer Status), sehr unterschiedlich (Willcutt, 2012). In einer Metaanalyse von Polanczyk et al. (2007) zur weltweiten Punktprävalenz mit 102 Studien und über 170000 Probanden wurde eine Prävalenz von 5.29 % ermittelt, welche durch Willcutt (2012) mit einer Prävalenzangabe von 5.9-7.1 % untermauert wurde. Entgegen der Annahme, ADHS würde in den letzten Jahren sehr viel häufiger diagnostiziert werden, belegen die Ergebnisse der Studie von Polanczyk und Kollegen (2014), dass die Diagnosehäufigkeit der ADHS in den letzten drei Jahrzehnten (1985-2012) stabil geblieben ist. Auch die aktuellste Metaanalyse von Thomas et al. (2015) mit 175 eingeschlossenen Studien bestätigt, dass sich die Prävalenzen über die Zeit hinweg nicht signifikant unterscheiden. Die Prävalenzschätzung dieser Studie lag bei 7.1 %. Im Vergleich zu Polanczyk et al. (2007) wird diese etwas höhere Schätzung u.a. mit der erhöhten Zahl an eingeschlossenen Studien erklärt. Für das Erwachsenenalter werden Prävalenzraten von etwa 4.4 % berichtet (Polanczyk & Rohde, 2007). In Deutschland wird die Lebenszeitprävalenz von ADHS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren mit etwa 5 % angegeben (Schlack et al., 2014).

Ebenfalls uneinheitlich sind die Angaben bzgl. des Geschlechterverhältnisses. Döpfner et al. (2000) geben das Geschlechterverhältnis bei ADHS mit 3:1 bis 9:1 Jungen gegenüber Mädchen an. Schlack und Kollegen (2014) berichteten in einer aktuellen Folgebefragung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Studie), dass Jungen mit etwa 8.0 % deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen mit 1.7%.

2.2.2 Verlauf und Komorbidität

Dass die ADHS keine Erkrankung ist, die nur im Kindes- und Jugendalter auftritt, sondern einen chronischen Verlauf nehmen kann, gilt mittlerweile als unumstritten. Sobanski & Alm (2004) geben folgende Verlaufstypen an:

- Remission bis zur Adoleszenz,
- Fortbestehen des klinischen Vollbildes oder einer residualen ADHS mit Abnahme der Hyperaktivität im Entwicklungsverlauf bei Persistenz der Aufmerksamkeitsstörung und daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen,
- Fortbestehen der ADHS mit komorbiden psychiatrischen Störungen, Delinquenz und Suchterkrankungen.

Etwa 20 % der im Kindesalter diagnostizierten Personen mit ADHS zeigen im Erwachsenenalter persistierende Symptome, 20 % remittieren und etwa 60 % zeigen mittelmäßige Verbesserungen (Spencer, Biederman & Mick, 2007). Während im Kindesalter die motorische Unruhe, mangelnde Regeleinhaltung und leichte Ablenkbarkeit im Vordergrund stehen, weicht im Jugend- und Erwachsenenalter die typische Hyperaktivität eher einem Gefühl der inneren Unruhe und emotionaler Unausgeglichenheit. Die fortdauernden Symptome der Unaufmerksamkeit äußern sich oft in Planungs- und Organisationsdefiziten vor allem in Bezug auf Arbeitsanforderungen. Des Weiteren werden Selbstwertproblematik und Stimmungsschwankungen berichtet. In den bisherigen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV wurden Kriterien formuliert, die für Jugendliche und v. a. für Erwachsene unpassend waren (z. B. läuft häufig herum oder klettert exzessiv, hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen). Im DSM-5 wird dieser für die adulte ADHS typischen Symptomatik Rechnung getragen, indem folgende Punkte neu berücksichtigt werden:

- Die Symptombeschreibungen enthalten spezifischere Verhaltensbeschreibungen, die z. T. auch besser auf Erwachsene zutreffen (z. B. hat während Vorträgen oder längerem Lesen Schwierigkeiten, konzentriert zu bleiben);
- für Jugendliche (ab 17 Jahren) und Erwachsene werden nur noch 5 statt 6 Unaufmerksamkeits- bzw. Hyperaktivitäts-/Impulsivitätssymptome gefordert;
- das Ersterkrankungsalter wurde dahingehend erweitert, dass Unaufmerksamkeits- oder Hyperaktivitäts-/Impulsivitätssymptome vor dem 12. Lebensjahr (statt vor dem 7.) erkennbar sein müssen;
- die Symptome müssen zu einer eindeutigen Beeinträchtigung führen, aber nicht mehr vor dem 12. Lebensjahr;
- Autismus-Spektrum-Störungen sind kein Ausschlusskriterium mehr;
- die Diagnose findet sich nicht mehr in der Rubrik der „Impulskontroll- und Sozialverhaltensstörungen“, sondern wird jetzt den „Störungen der neuronalen und mentalen Entwicklung“ zugeordnet.

Unbehandelt führt die ADHS zu emotionalen, schulischen bzw. beruflichen und sozialen Anpassungsschwierigkeiten und komorbiden Störungen (Schlack et al., 2014). Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (DGKJP, 2007) treten bei bis zu 80 % der Patienten mit ADHS komorbide psychische Störungen auf, wobei die Komorbidität von ADHS und einer Störung des Sozialverhaltens bei Kindern und Jugendlichen besonders hoch ist, was in einer Metaanalyse von Witthöft et al. (2010) bestätigt wurde. Im Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie von Döpfner et al. (2013) wird die Häufigkeit komorbider Störungen bei ADHS im Kindes- und Jugendalter folgendermaßen angegeben:

- ~ 50 % oppositionelle Störung des Sozialverhaltens,
- ~ 30-50% Störung des Sozialverhaltens (ohne oppositionelle Verhaltensstörung),
- ~ 10-40 % affektive, vor allem depressive Störungen,

- ~ 30-40% Angststörungen,
- ~ 10-40 % Lernstörungen, Teilleistungsschwächen,
- ~ bis 30 % Ticstörungen.

Im Erwachsenenalter werden ähnlich hohe Komorbiditätsraten genannt, insbesondere zu Substanzmissbrauch, affektiven Störungen, Angststörungen und Impulskontrollstörungen, aber auch zu Persönlichkeitsstörungen wie z. B. der dissozialen Persönlichkeitsstörung (Kessler et al., 2006; Sobanski & Alm, 2004).

2.3 Ätiologie

Bei der Entstehung der ADHS ist die Interaktion biologischer und psychosozialer Faktoren bedeutsam. Das klinische Bild wird durch multiple Faktoren beeinflusst, wobei genetischen Faktoren eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der ADHS zugesprochen wird. Im Folgenden soll neben der genetischen Komponente auch auf exogene Faktoren wie prä-, peri- oder postnatal erworbene Schädigungen des Zentralnervensystems (ZNS) und neuropsychologische Konzepte, denen Störungen der exekutiven Funktionen zugrunde liegen, eingegangen werden. Psychosozialen Faktoren wie niedrigem sozioökonomischem Status, ungünstigen Bedingungen in der Familie oder Störungen der Eltern-Kind-Interaktionen, werden zwar keine primär Ursache zugeschrieben, tragen aber wesentlich zum Verlauf und Schweregrad der Störung bei (Döpfner et al., 2010a) und werden daher ebenfalls erläutert.

2.3.1 Genetische Faktoren

Befunde aus Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen übereinstimmend, dass verschiedene Gene mit jeweils kleinen Effekten insgesamt zu einer hohen Heritabilität der ADHS von 76 % beitragen (Biederman & Faraone, 2005; Khan & Faraone, 2006), wobei bisherige Befunde insbesondere für einen großen Beitrag von Dopamin- und Serotoninmarkern sprechen (Thapar et al., 2013). Adoptionsstudien kamen zu dem Ergebnis, dass biologische Eltern von Kindern

mit ADHS häufiger selbst an ADHS erkrankt waren (18%) als Adoptiveltern (3 %; Sprich et al., 2000). Kinder, deren Eltern an ADHS erkrankt waren, waren in 40-60 % der Fälle selbst erkrankt (Banaschewski, 2010).

Insbesondere aufgrund der erfolgreich eingesetzten Stimulanzien in der Therapie von ADHS (wie z. B. Methylphenidat), die vor allem in die dopaminerge Neurotransmission eingreifen, liegt der Fokus von molekulargenetischen Studien auf der Untersuchung von Kandidatengenen, die in die Dopamin-Regulation eingreifen. Diese Untersuchungen lieferten Hinweise auf Polymorphismen des Dopamin-Rezeptor-Gens (DRD4, DRD5) und des Dopamin-Transporter-Gens (DAT1), die zu einem Dopaminmangel im synaptischen Spalt führen (Thapar et al., 2013). Darüber hinaus wurden das Serotonintransporter-Gen (5-HTT) und das Serotoninrezeptor-Gen (HTR1B) als Kandidatengene des serotonergen Systems untersucht, die eine Assoziation zwischen diesen Genen und ADHS ergaben (Gizer, Ficks & Waldman, 2009).

2.3.2 Exogene Faktoren

Exogene Faktoren sind über Gen-Umwelt-Interaktionen an der Pathophysiologie der ADHS beteiligt und modifizieren die Ausprägung und den Verlauf der Störung. Es gibt verschiedene prä-, peri- und postnatale Einflüsse oder Komplikationen, die mit ADHS-Symptomen im Kindesalter assoziiert werden. Die größten Risikofaktoren scheinen Rauchen in der Schwangerschaft und mütterlicher Stress in der Schwangerschaft darzustellen, wenngleich die Befunde nicht völlig eindeutig sind (Tiesler & Heinrich, 2014; Thapar et al., 2013). Perinataler Sauerstoffmangel und niedriges Geburtsgewicht wurden ebenfalls mit ADHS-Symptomen im Kindesalter in Verbindung gebracht (Thapar et al., 2013). Darüber hinaus wurden auch Infektionen und Schadstoffexpositionen, wie z. B. Bleiexposition während der Schwangerschaft, als pränatale Risikofaktoren für ADHS beschrieben (Steinhausen, 2010).

Familiäre Belastungsfaktoren haben Einfluss auf die Ausprägung und den Verlauf der Störung, ebenso wie auf die Entwicklung von komorbiden Störungen. In dem Modell gegenseitig erzwingender Interaktionen bringen Döpfner et al. (2007) die ADHS in Zusammenhang mit bestimmten Eltern-Kind-Interaktionen, bei denen inkonsistente Erziehung, mangelnde Kontrolle verbunden mit mangelnder Wärme in der Eltern-Kind-Beziehung und zu wenig Aufmerksamkeit für angemessene Verhaltensweisen eine besondere Rolle zukommt. Ebenfalls wurde die Auswirkung von zu geringer elterlicher Wärme und vermehrter elterlicher Feindseligkeit und Kritik (High Expressed Emotion; HEE) untersucht. Studien zeigten, dass ADHS-Symptome der Kinder zu erhöhten HEEs führten, die wiederum die ADHS-Symptomatik verstärkten und das Risiko für die Entwicklung komorbider Störungen erhöhten (Cartwright et al., 2011; Christiansen et al., 2010).

Abschließend sind noch Deprivationsbedingungen und Heimerziehung als exogene Faktoren zu nennen, die ebenfalls mit der Entwicklung von ADHS assoziiert sind (Dahmen et al., 2012; Döpfner & Steinhausen, 2010b).

2.3.3 Neuropsychologische Befunde und Modelle

Da sich die vorliegenden Arbeiten mit der neuropsychologischen Diagnostik der ADHS und Behandlung neuropsychologischer Defizite beschäftigen, soll ein kurzer Überblick über die Forschungslage zu neuropsychologischen Befunden gegeben werden.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass heutige Modelle von heterogenen neuropsychologischen Auffälligkeiten ausgehen, sodass verschiedene Defizite jeweils nur bei einem Teil der Kinder mit ADHS vorliegen. Das gänzliche Fehlen neuropsychologischer Auffälligkeiten schließt die Diagnose ebenfalls nicht aus, da nur bei einem Teil der Kinder mit ADHS überhaupt Beeinträchtigungen in diesem Bereich vorliegen (Nigg et al., 2005).

Die Mehrzahl der Studien beschäftigt sich mit Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen (EF) in den Bereichen selektive und geteilte Aufmerksamkeit, Set Shifting

(Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus), Daueraufmerksamkeit, Impulskontrolle und Arbeitsgedächtnis (Sobanski & Alm, 2004). EF sind höhere Kontrollmechanismen, „die für problemlösendes Denken, zielgerichtetes und flexibles Verhalten und die Selbststeuerung von Antrieb, Motivation und Affekt erforderlich sind“ (Banaschewski et al., 2004, S. 139). Exekutive Dysfunktionen (ED), insbesondere der Impulskontrolle und des Arbeitsgedächtnisses, sind bei Patienten mit ADHS ein gut und vielfach replizierter Befund (z. B. Booth et al., 2005; Willcutt et al., 2005; Berlin et al., 2010), ebenso wie die erhöhte Reaktionszeitvariabilität (Klein et al., 2006; Christiansen et al., 2010; Uebel & IMAGE-group, 2010). In einer Metaanalyse von Willcutt et al. (2005), die 83 Studien zu ED bei ADHS einschloss, konnten mittlere Effektstärken von $d = .46$ bis $.69$ für die Bereiche Reaktionsinhibition, Vigilanz, Arbeitsgedächtnis und Planen ermittelt werden.

Das Dual-Pathway-Modell von Sonuga-Barke (2005) nimmt neben den ED noch eine motivationale Störung mit grundlegenden Veränderungen der Belohnungsmechanismen, insbesondere einem verkürzten Verzögerungs-Belohnungs-Gradienten, an. Demnach verknüpfen Kinder mit ADHS eigene Reaktionen nur mit einem Verstärker, wenn die Reaktion zeitlich kurz oder unmittelbar vor der Verstärkung erfolgt. Dass Kinder mit ADHS sowohl kognitive inhibitorische Dysfunktionen als auch motivationale Defizite zeigen, konnte auch in der Studie von Marco und Kollegen (2009) bestätigt werden. Demnach scheinen Kinder mit ADHS eher kleinere, aber dafür zeitlich nahe Belohnungen zu präferieren anstatt größere Belohnungen, die sie erst nach längerem Warten bekommen. 2010 haben Sonuga-Barke und Kollegen das Modell um einen dritten Pfad erweitert (s. Abb. 1). Das Triple-Pathway-Modell postuliert drei Defizitbereiche: eine Störung der Inhibitionskontrolle (als Ausdruck exekutiver Dysfunktionen), eine Beeinträchtigung der Fähigkeit des Belohnungsaufschubs (Störung der Motivation) und Defizite in der Zeitverarbeitung. Abbildung 1 zeigt die relativen Anteile von 77 ADHS-Patienten mit Defiziten in den jeweiligen Bereichen. Wie bereits oben erwähnt, wird auch hier die neuropsychologische

Heterogenität der Erkrankung, bei der einzelne Individuen in unterschiedlichen Bereichen verschieden stark betroffen sind, deutlich.

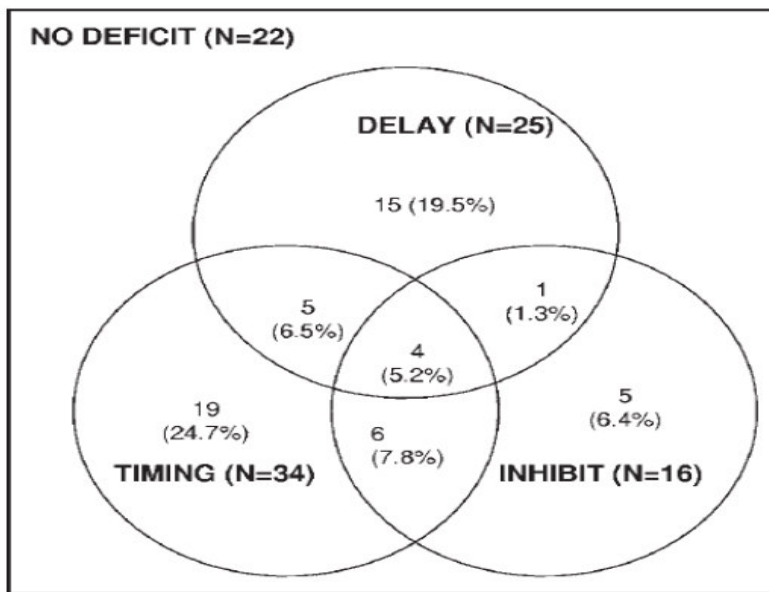


Abbildung 1: Triple Pathway Model (aus: Sonuga- Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010, S. 351)

2.3.4 Befunde der Morphometrie und funktionellen Bildgebung

Da in Studie 3 Befunde der funktionellen Bildgebung dargestellt werden, soll im Folgenden ein kurzer Überblick über morphologische und funktionelle Besonderheiten in Zusammenhang mit ADHS gegeben werden.

Morphometrische Befunde belegen Volumenverminderungen in den Bereichen des präfrontalen Cortex (hier insbesondere des dorsolateralen Anteils), des Corpus Callosum, der Basalganglien (hier insbesondere des Nucleus Caudatus) und des Cerebellums bei Kindern mit ADHS (Krain & Castellanos, 2006; Steinmann et al., 2012). Shaw und Kollegen (2013) konnten die Volumenminderung in den präfrontalen Regionen auch noch bei erwachsenen Patienten mit ADHS nachweisen, wobei die Dicke des medialen und dorsolateralen präfrontalen Cortex direkt mit ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter zusammenhängt: je dünner der Cortex, desto mehr Symptome treten auf.

Mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) werden nicht nur hochauflösende Aufnahmen des Gehirns in Ruhe, sondern auch während kognitiver Prozesse, z. B. dem Lösen von Aufgaben, ermöglicht. Einige fMRT-Studien bei Kindern mit ADHS haben gezeigt, dass diese beim Bearbeiten von aufmerksamkeits-basierten Aufgaben im Vergleich zu gesunden Kindern eine verminderte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) aufweisen (Booth et al., 2005; Dickstein et al., 2006; Kasperek et al., 2015). In einer Metaanalyse von Cortese und Kollegen (2012) mit 55 fMRT-Studien konnte eine Unteraktivierung im ventralen fronto-striatalen und fronto-parietalen Netzwerk, welches an der Ausführung von exekutiven Aufgaben beteiligt ist, bei Kindern mit ADHS ermittelt werden. Das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk war in den hypoaktivierten Regionen eher unterrepräsentiert. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass in den Studien vorwiegend Inhibitionsaufgaben eingesetzt wurden, die eher den ventralen, weniger den dorsalen Arealen zugeordnet werden. Darüber hinaus berichteten die Autoren eine erhöhte Aktivierung im Default-Mode-Netzwerk (DMN) der fronto-parietalen und dorsalen Areale. Als DMN werden diejenigen Hirnstrukturen bezeichnet, die im Ruhezustand des Gehirns aktiviert werden, aber während mentaler Prozesse, wie beispielsweise dem Lösen von Aufgaben, wenig aktiv sind. Demnach scheint bei Patienten mit ADHS eine verminderte Deaktivierungsfähigkeit des DMN beim Lösen von Aufgaben vorzuliegen. Eine Verminderung der Deaktivierung des DMN geht mit einer erhöhten Fehlerzahl beim Lösen von Aufgaben einher (Eichele et al., 2008).

Weiterhin zeigte sich in der oben genannten Metaanalyse, dass bei Kindern mit ADHS abnorme Aktivierungsmuster auch in anderen Hirnstrukturen wie dem Motorcortex und dem visuellen Cortex vorlagen. Dabei wird angenommen, dass versucht wird, beeinträchtigte Funktionen in den präfrontalen Strukturen durch eine Überaktivierung des somatomotorischen und visuellen Netzwerks zu kompensieren.

2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik der ADHS gibt es offizielle Leitlinien (Taylor et al., 2004; NICE-Leitlinien, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72>; Atkinson & Hollis, 2010), die übereinstimmend fordern, dass unterschiedliche Informationsquellen und Methoden zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen werden sollen. Neben der Exploration, Verhaltensbeobachtung und der körperlichen Untersuchung werden zur Diagnostik der ADHS vorwiegend Klinische Interviews wie z. B. das Diagnostische Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS; Unnewehr, S. et al., 2009) und Fragebögen, die als Fremdbeurteilungsinstrumente für Eltern, Lehrer und Erzieher vorliegen, eingesetzt; ab dem elften Lebensjahr wird auch eine Selbstbeurteilung empfohlen.

Als gut validierte Fragebogen gelten beispielsweise die Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten-3 (Conners 3[®]; dt. Adaptation Lizba, Christiansen & Drechsler, 2013), die auch in der ersten Studie als Diagnostikinstrument verwendet wurden und der Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen dienen. In der Langform des Verfahrens werden die Symptomatik der ADHS sowie assoziierte Probleme wie aggressives Verhalten, Schwierigkeiten im Sozialverhalten, Lernprobleme oder Probleme exekutiver Funktionen auf zehn Symptomskalen erfasst. Die Fragen werden auf einer 4-stufigen Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht, nie; 1 = ein wenig, manchmal; 2 = stark, häufig; 3 = sehr stark, sehr häufig). Die internen Konsistenzen der Skalen (Cronbachs Alpha zwischen .77 und .97) und die Retestreliabilität (zwischen .71 und .95) können als gut bis sehr gut bezeichnet werden und auch die im amerikanischen Original berichtete Faktorenstruktur konnte für den deutschen Sprachraum repliziert werden (Christiansen et al., in press).

Als weiteres, häufig im klinischen Setting eingesetztes Verfahren ist der Selbst- und Fremdbeurteilungsbogen für ADHS (SBB-ADHS, FBB-ADHS) zu nennen, der Bestandteil des Diagnostik-Systems für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM IV für Kinder und Jugendliche-II (DISYPS-II; Döpfner et al., 2008) ist und zur Diagnostik in der zweiten und

dritten Studie eingesetzt wurde. Der Fragebogen erfasst die ADHS-Symptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität anhand von 20 Items. Dabei wird die Symptomstärke auf einer Skala von 0 = gar nicht, 1 = ein wenig, 2 = weitgehend und 3 = besonders angegeben. Die internen Konsistenzen können mit einem Cronbachs Alpha von 0.78-0.90 als gut bis sehr gut bezeichnet werden.

Dennoch bleibt kritisch anzumerken, dass die Fremd- und Selbstbeurteilungen auf subjektiven Einschätzungen zur Ausprägung der Symptomatik beruhen, was deren Reliabilität zur Diagnosestellung in Frage stellt. Aus diesem Grund gewinnen neuropsychologische Verfahren zunehmend an Bedeutung, da sie einen Ansatz darstellen, die Diagnostik und Verlaufskontrolle im Rahmen einer Therapie zu objektivieren. Da sich alle drei Studien der Dissertation auf die neuropsychologische Diagnostik der ADHS, insbesondere den QbTest (Ulberstad, 2012), beziehen, wird hierauf im Folgenden genauer eingegangen.

2.4.1 Neuropsychologische Diagnostik

Neuropsychologische Tests liegen neben Papier- und Bleistifttests, wie beispielsweise dem Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest d2-R (Brickenkamp et al., 2010), als computergestützte Tests vor. Das am häufigsten eingesetzte Paradigma im Rahmen der ADHS-Diagnostik ist der Continuous Performance Test (CPT; Nichols & Waschbusch, 2004), bei denen der Proband die Aufgabe hat, bei einem Zielreiz so schnell wie möglich eine Taste zu drücken und bei einem Nicht-Zielreiz die Reaktion zu unterdrücken. Die CPTs liegen in vielen verschiedenen Varianten vor, die sich in der Darbietungsart (z. B. visuell, auditiv, Buchstaben, Zahlen, etc.), der Testdauer, der Anzahl und dem Verhältnis der Ziel- und Nicht-Zielreize unterscheiden. Es liegen signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS bei der Bearbeitung dieser Tests vor, was die Sensitivität der CPTs untermauert: In einer Metaanalyse von Huang-Pollock et al. (2012), in die 47 Studien eingeschlossen wurden, wurden mittlere Effektstärken von $d = .55$ für Impulsfehler

(Reaktionen auf Nicht-Zielreize) und $d = .62$ für Auslassfehler (keine Reaktion auf Ziel-Reiz) ermittelt. Die Spezifität der CPTs hingegen wird eher als gering eingestuft. Zelnik et al. (2012) errechneten beispielsweise eine Spezifität von 21.6 % für CPTs.

Die verschiedenen neuropsychologischen Verfahren, wie die im deutschsprachigen Raum häufig eingesetzte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 2012) bzw. die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung von Kindern (KiTAP; Zimmermann et al., 2002), überprüfen hauptsächlich verschiedene Aspekte der Unaufmerksamkeit und der Impulsivität, nicht aber die Ausprägung der Hyperaktivität. Auch diese Testbatterien erzielen eine niedrige Spezifität (z. B. Drechsler et al., 2009). 2002 kam erstmalig ein Verfahren auf den Markt, das CPT und Bewegungsmessung in ein Testverfahren integriert und somit die Erfassung aller drei Kernbereiche der ADHS, Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität, ermöglicht: der QbTest.

2.4.2 Der Quantified behavior test (QbTest)

Der QbTest, für den es eine Version für Kinder (QbTest 6-12 Jahre) und eine für Jugendliche bzw. erwachsene Personen gibt (QbTest+ für Personen ab 12 Jahren), kombiniert einen Continuous Performance Test mit einer Bewegungsmessung und hat zum Ziel, die drei Kernbereiche der ADHS, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität, simultan zu erfassen (Ulberstad, 2012). Für beide Versionen liegen alters- und geschlechtsspezifische Normen vor. Der QbTest wird mittlerweile nicht nur zu diagnostischen Zwecken, sondern auch zur Titration im Rahmen der medikamentösen Behandlung von ADHS eingesetzt (z. B. Vogt & Williams, 2011; Wehmeier et al., 2012; Bijlenga et al., 2015).

Mittels einer hochauflösenden Infrarotkamera und eines Stirmband-Reflektors werden in beiden Versionen während der Testbearbeitung die Bewegungen des Patienten aufgezeichnet. Während des QbTests 6-12 erscheinen für die Dauer von 15 Min. nacheinander in zufälliger Reihenfolge ein grauer Kreis (Zielreiz) und ein grauer Kreis mit

Kreuz (Nicht-Zielreiz) auf dem Bildschirm. Die insgesamt 450 Stimuli werden jeweils für 100 ms dargeboten, das Interstimulus-Intervall beträgt 1900 ms. Das Verhältnis von Zielreiz und Nicht-Zielreiz beträgt 50:50. Die Aufgabe der Kinder ist es, so schnell wie möglich auf die Zielreize mit Tastendruck zu reagieren.

Der QbTest+ unterscheidet sich vom QbTest 6-12 durch die zeitliche Dauer und die präsentierten Stimuli. Während des QbTests+ erscheinen für die Dauer von 20 min. in zufälliger Reihenfolge ein blauer Kreis, ein blaues Quadrat, ein roter Kreis oder ein rotes Quadrat. Die Aufgabe der Probanden ist es, so schnell wie möglich auf die Antworttaste zu drücken, wenn hintereinander Symbole mit gleicher Form und Farbe erschienen. Das Verhältnis von Zielreiz und Nicht-Zielreiz beträgt 25:75.

Die Messung der Hyperaktivität erfolgt durch folgende Parameter:

- Bewegungszeit (Zeit, in der sich das Kind mehr als 1cm/sek. in % der gesamten Testdauer bewegt),
- Distanz (misst mittels des Markers am Stirnband, wie weit sich das Kind, gemessen in Metern, während des Tests bewegt),
- Fläche (Gesamtfläche, die während des Tests berührt wird, gemessen in cm²),
- Mikroevents (wie häufig sich das Kind mehr als 1mm bewegt) und
- Bewegungssimplizität (Komplexität der Bewegungsmuster, gemessen in %).

Die Aufmerksamkeits- und Impulsivitätsmessung erfolgt durch die Parameter

- Auslassfehler (keine Reaktion auf einen Zielreiz),
- Passivität (längste aufeinanderfolgende Anzahl an Auslassfehlern),
- Reaktionszeit (Durchschnittszeit vom Augenblick der Anzeige vom Zielreiz bis zum korrekten Tastendruck, gemessen in Millisekunden (ms)),
- Ausreißer (Reaktionszeiten, die im Verhältnis zur gesamten Reaktionszeit deutlich langsamer waren),
- Reaktionszeit Variation (Standardabweichung der Reaktionszeit, gemessen in ms),

- Normalisierte Variation (Reaktionszeit Variation geteilt durch Reaktionszeit),
- Impulsfehler (Tastendruck, obwohl ein Nicht-Zielreiz präsentiert wird),
- Zufall (zu schnelle Reaktionen, d. h. < 150 ms nach Präsentation eines Stimulus, werden als Tastendruck auf gut Glück, nicht als Reaktion auf den Stimulus gewertet),
- NormImpulsfehler (Verhältnis von Impulsfehlern zu richtigen Reaktionen auf Zielreize),
- Mehrfachantworten (mehrmaliges Drücken der Antworttaste auf einen Stimulus) und
- Dprime (Sensitivitätsmaß, das angibt wie gut der Proband zwischen Zielreiz und Nicht-Zielreiz unterscheiden kann) und
- Fehlerrate (Gesamtzahl der inkorrekten Antworten).

Reh et al. (2013) untersuchten erstmals die Faktorenstruktur der dem QbTest 6-12 zugrunde liegenden 17 Parameter und die Validität und Reliabilität der Faktoren. Aus den Berechnungen resultierten drei Faktoren, die den drei Kernsymptomen der ADHS entsprechen und mit akzeptablen internen Konsistenzen ($\alpha = .60-.95$) 76 % der Gesamtvarianz in den Daten aufklärten. Multitrait-Multimethod-Analysen des QbTests 6-12 ergaben inhomogene Ergebnisse bzgl. der konvergenten und diskriminanten Validität der Faktoren. In einer Folgestudie konnten mittels der drei etablierten Faktoren des QbTests 6-12 signifikante Gruppenunterschiede zwischen Kindern mit ADHS, ihren Geschwistern und einer gesunden Kontrollgruppe aufgezeigt werden (Reh, Schmidt, Rief & Christiansen, 2014). Die Faktoren Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit konnten für den QbTest+ bestätigt werden; die Impulsivität wurde dabei als einzelner Faktor eliminiert (Hirsch & Christiansen, in press).

Die Kombination von CPT und Bewegungsmessung könnte möglicherweise die Validität des QbTests im Vergleich zu „reinen“ CPTs erhöhen. Da die Studienlage zur Überprüfung der psychometrischen Qualität des QbTests bisher noch recht spärlich ist, überprüft die erste Studie u. a. die psychometrischen Eigenschaften des QbTests 6-12 über die Bestimmung der konvergenten und diskriminanten Validität.

2.5 Therapie

Wie bereits dargestellt, führt die ADHS zu Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen, sodass in die Behandlung nicht ausschließlich das Kind, sondern auch das Umfeld, also die Eltern und/oder der Kindergarten bzw. die Schule, einbezogen werden sollen. Bei der Planung der Interventionsmaßnahmen wird nochmals die Wichtigkeit der fundierten Diagnostik deutlich, da das Störungsbild sehr heterogen ist und sich Behandlungspläne nach den spezifischen Symptomen und Problembereichen richten sollten. Generell lässt sich sagen, dass die multimodale Behandlung der ADHS, bestehend aus Psychoedukation, medikamentöser- und Verhaltenstherapie gute Behandlungserfolge erzielt (Döpfner et al., 2004; Leitlinien DGKJP, 2007; Pelham & Fabiano, 2008; Evans et al., 2014). Trotzdem bleibt der Bedarf an alternativen, spezifisch auf bestimmte Problembereiche gerichtete Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise die Behandlung bestimmter neuropsychologischer Defizite wie unter 2.3.3 beschrieben, bestehen. Hinzu kommt weiterhin, dass die Behandlungsraten bei Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu Kindern deutlich sinken und der Fokus meist auf die pharmakologische Behandlung gerichtet wird (Robb & Findling, 2013). Die non-responder-Raten bei der Behandlung mit Psychostimulanzien liegen jedoch bei etwa 30 % (Döpfner, 2013). Zudem werden häufig Nebenwirkungen wie Appetitmangel und Schlafstörungen berichtet (Graham et al., 2011).

Die Relevanz der Entwicklung alternativer Behandlungsmöglichkeiten, v. a. in der Adoleszenz, wird damit deutlich. Die zweite und dritte Studie untersuchen einen solchen möglichen alternativen Ansatz in der Behandlung von Jugendlichen mit ADHS: die transkranielle Gleichstromstimulation. Dieses Verfahren soll im Folgenden näher erläutert werden.

2.5.1 Die transkranielle Gleichstromstimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nichtinvasives Verfahren, bei der ein schwacher elektrischer Strom, der in den meisten Studien zwischen 0,5 und 2 mA liegt, über einen Stimulator (s. Abb. 2) generiert und über Elektroden appliziert wird, die mit einer Paste an der Kopfhaut befestigt werden (Wagner et al., 2007). Über die Elektroden wird der Gleichstrom durch die Schädeldecke hindurch auf darunter liegende Gehirnareale übertragen und kann so die Erregungsbereitschaft verschiedener kortikaler Areale verändern.



Abbildung 2: Stimulator der Firma NeuroConn Co., Illmenau, Deutschland

Grundlegender Wirkmechanismus der tDCS ist eine Ruhemembranpotenzialverschiebung kortikaler Neurone (Nitsche et al., 2002; Antal & Paulus, 2010). Die anodale Stimulation führt zu einer Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit, die kathodale Stimulation zu einer Verminderung, wodurch je nach Stimulationsort verbundene neuropsychologische Funktionen beeinflusst werden können. Neuroimaging Studien haben gezeigt, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kindern eine verminderte Aktivierung des DLPFC bei aufmerksamkeits-basierten Aufgaben aufwiesen (Tamm et al., 2004; Booth et al., 2005; Kasperek et al., 2015). In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien der Effekt der tDCS über dem DLPFC und den damit verbundenen Auswirkungen auf

die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis bei gesunden und kranken Probanden untersucht (Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Hinsichtlich der Auswirkungen der tDCS auf das Arbeitsgedächtnis konnten Fregni et al. (2005) an einer Stichprobe von 15 gesunden Probanden zeigen, dass sich unter der anodalen tDCS (1 mA, 10 min.) über dem DLPFC die Anzahl korrekter Antworten in einem Arbeitsgedächtnistest (3-back) im Vergleich zur Placebo-Stimulation signifikant verbesserte, nicht aber die Reaktionszeiten. Ohn et al. (2008) konnten einen zeitabhängigen Effekt der tDCS nachweisen: Die Anzahl korrekter Antworten in einem Arbeitsgedächtnistest (3-back) verbesserte sich nach 20- minütiger und noch weiter nach 30- minütiger Stimulation (1mA). Fehlerrate und Reaktionszeiten blieben unbeeinflusst. Lally et al. (2013) hingegen konnten an einer Stichprobe von 21 gesunden Probanden keinen signifikanten Effekt der Stimulation auf die Leistung in einem Arbeitsgedächtnistest (3-back) finden, wenngleich explorative Untersuchungen zumindest eine Verbesserung zu Beginn der Stimulation ergaben. Darüber hinaus gibt es noch weitere Studien, die klinische Stichproben untersuchten. So konnten beispielsweise Boggio und Kollegen (2007) zeigen, dass die tDCS über dem DLPFC die Impulskontrolle bei Patienten mit Major Depression verbesserte. Patienten mit einem Aufmerksamkeitsdefizit nach einem Schädel-Hirn-Trauma reagierten nach der anodalen Stimulation in einer Reaktionszeitaufgabe schneller als unter der Placebo-Bedingung (Kang et al., 2012). Wolkenstein und Plewnia (2013) untersuchten bei depressiven Patienten die Effekte der tDCS auf die Leistung in einem Arbeitsgedächtnistest mit emotionalen Distraktoren. Zu Beginn zeigte sich bei den Patienten mit Major Depression ein Aufmerksamkeitsbias bei den emotionalen Stimuli, der während der Stimulation nicht mehr vorhanden war. Zudem reagierten sowohl die Patienten, als auch die gesunde Kontrollgruppe während der anodalen Stimulation signifikant schneller als unter der Sham-Stimulation. Zusammenfassend konnten Brunoni und Vanderhasselt (2014) in ihrem systematischen Review und ihrer Meta-Analyse belegen, dass sich durch die tDCS die Reaktionszeiten in n-

back Aufgaben, die einen etablierten Index zur Erfassung der Leistungen des Arbeitsgedächtnisses darstellen, verbesserten.

Trotz der zum Teil heterogenen Ergebnisse, bieten diese Befunde die Grundlage dafür, die tDCS auch als Behandlungsalternative bei ADHS in Betracht zu ziehen, sind doch exekutive Dysfunktionen im Bereich der Impulskontrolle und des Arbeitsgedächtnisses ein gut und vielfach replizierter Befund (s. 2.3.3). Eine Normalisierung der Aktivität im präfrontalen Cortex mittels anodaler tDCS könnte möglicherweise zu einer Reduktion dieser Defizite führen und macht das Potenzial der tDCS als mögliche alternative Behandlungsmöglichkeit bei ADHS deutlich.

Übereinstimmend wurde beschrieben, dass die tDCS eine sichere und gut tolerierte Methode zu sein scheint. Bis auf leichtes Kribbeln, Jucken oder Brennen, was v. a. zu Beginn der Stimulation beschrieben wurde, wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen berichtet (Iyer et al., 2005; Been et al., 2007; Brunoni et al., 2011). Insgesamt liegen nur wenige Untersuchungen vor, die die Auswirkungen der anodalen tDCS bei Kindern und Jugendlichen untersuchen (Rajapakse & Kirton, 2013). Studien, die bereits durchgeführt wurden, belegen jedoch eine ähnlich gute Verträglichkeit wie bei Erwachsenen (Mattai et al., 2011; Andrade et al., 2014).

3 Zielsetzungen und Fragestellungen der Dissertation

Vor dem Hintergrund, dass die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) weltweit zu den häufigsten Störungsbildern im Kindes- und Jugendalter gehört und der Bedarf an fundierter Diagnostik und Behandlung dementsprechend hoch ist, soll die vorliegende Dissertation einen Beitrag zur Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für Kinder und Jugendliche mit ADHS liefern.

3.1 Zielsetzungen Studie 1

Da die Diagnostik der ADHS zum großen Teil auf subjektiven Einschätzungen zur Ausprägung der Symptomatik beruht, gewinnen neuropsychologische Verfahren zunehmend an Bedeutung, da sie einen Ansatz darstellen, die Diagnostik und Verlaufskontrolle im Rahmen einer Therapie zu objektivieren. Kritisiert wird an den am häufigsten eingesetzten Continuous Performance Tests (CPT) die geringe Spezifität. Die Kombination von CPT und Bewegungsmessung, wie sie im QbTest verwendet wird, könnte möglicherweise die Validität des Tests im Vergleich zu „reinen“ CPTs und die Differenzierungsfähigkeit zwischen Kindern mit und ohne ADHS erhöhen. Da die Studienlage zur Überprüfung der psychometrischen Qualität des QbTests bisher noch recht spärlich ist, überprüft die erste Studie die psychometrischen Eigenschaften des QbTests 6-12 über die Bestimmung der konvergenten und diskriminanten Validität. Zudem wird untersucht, ob der QbTest 6-12 besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS diskriminieren kann als ein anderer computergestützter neuropsychologischer Test, die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung von Kindern (KiTAP).

Zusammenfassung der Fragestellungen aus Studie 1:

- Wie valide ist der QbTest 6-12?

- Zeigt sich eine hohe Übereinstimmung zu ähnlichen Konstrukten (konvergente Validität)?
- Zeigt sich eine niedrige Übereinstimmung zu unterschiedlichen Konstrukten (diskriminante Validität)?
- Kann der QbTest 6-12 besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS differenzieren als die KiTAP?
 - Lassen sich anhand des QbTests 6-12 zwischen einer Gruppe von Kindern mit ADHS und einer ohne ADHS bedeutendere Mittelwertsunterschiede finden als anhand der KiTAP?
 - Kann anhand der Testleistungen im QbTest eine höhere Quote korrekter Gruppenzuordnung erreicht werden als anhand der Testleistungen in der KiTAP?

3.2 Zielsetzungen Studie 2

Da die Symptomatik der ADHS und die daraus resultierenden Defizite sehr heterogen sind, besteht der Bedarf an alternativen, spezifisch auf diese Problembereiche gerichtete Therapiemöglichkeiten. Kinder mit ADHS weisen im Vergleich zu gesunden Kindern eine verminderte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) auf, was u. a. zu einer verminderten Leistung in Arbeitsgedächtnistests führt. Eine Normalisierung der Aktivität in diesem Gehirnnareal könnte dieses Defizit möglicherweise reduzieren. Mittels transkranieller Gleichstromstimulation ist es möglich, die Erregungsbereitschaft verschiedener kortikaler Areale zu verändern. Die zweite Studie geht daher der Frage nach, ob die anodale Gleichstromstimulation über dem DLPFC bei Jugendlichen mit ADHS zu einer Reduktion neuropsychologischer Defizite und der klinischen Symptomatik führen kann.

Zusammenfassung der Fragestellungen aus Studie 2:

- Lässt sich durch die anodale tDCS über dem DLPFC die klinische Symptomatik der ADHS bei Jugendlichen reduzieren?
 - Schätzen die Eltern und Lehrer der Jugendlichen die Ausprägung der klinischen Symptomatik an Hand des FBB-ADHS nach einer fünftägigen Behandlung mit anodaler tDCS geringer ein als nach der Sham-Behandlung?
 - Bleiben diese Effekte auch eine Woche nach Abschluss der Behandlung stabil?
- Führt die Stimulation des DLPFC bei Jugendlichen mit ADHS zu einer Verbesserung neuropsychologischer Defizite?
 - Reduzieren sich die mit dem QbTest+ objektiv gemessenen auffälligen Parameter Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit nach fünftägiger Behandlung mit tDCS im Vergleich zur Sham-Behandlung?
 - Bleiben diese Effekte auch eine Woche nach Abschluss der Behandlung stabil?
- Wird die anodale tDCS gut toleriert?

3.3 Zielsetzungen Studie 3

Anknüpfend an Studie 2 soll während einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) am jeweils ersten Tag der Behandlungsperiode der Effekt der anodalen tDCS über dem DLPFC auf die Leistung in einem Arbeitsgedächtnistest (0-back, 1-back, 2-back und Go/Nogo) und die Aktivierung relevanter neuronaler Netzwerke im Vergleich zu einer Shamstimulation untersucht werden.

Zusammenfassung der Fragestellungen aus Studie 3:

- Führt die Stimulation des DLPFC im Vergleich zur Shamstimulation bei Jugendlichen mit ADHS zu einer Verbesserung im Arbeitsgedächtnistest?

- Reduzieren sich die auffälligen Parameter Reaktionszeit, Reaktionszeitvariabilität, Auslassfehler und falsche Reaktionen im Vergleich zur Sham-Behandlung?
- Lässt sich durch die anodale tDCS im Vergleich zur Shamstimulation während der Bearbeitung des Tests eine erhöhte Aktivierung des DLPFC in der Bildgebung nachweisen?
 - Zeigt sich ein Anstieg des Blood-Oxygenation-Level-Dependent- (BOLD-) Signals in den involvierten Hirnregionen?
 - Lassen sich Nacheffekte der anodalen tDCS im Ruhezustand (resting state fMRT) nachweisen?
- Wird die anodale tDCS auch in der fMRT-Bedingung gut toleriert?

4 Zusammenfassung der Studien und ihrer Ergebnisse

4.1 Additiver Nutzen des QbTests in der Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter

Soff, C., Sotnikova, A., Siniatchkin, M. & Christiansen, H. (submitted). Additiver Nutzen des QbTests in der Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter. *Kindheit und Entwicklung*.

Hintergrund: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung gehört mit einer Prävalenz von 5-7 % (Polanczyk & Rohde, 2007; Polanczyk et al., 2014; Thomas et al., 2015) zu den häufigsten Störungen im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund der Heterogenität des Störungsbildes ist der Bedarf an objektiven, zuverlässigen diagnostischen Verfahren hoch (Petermann & Toussaint, 2009; Naglieri & Goldstein, 2006). Daher gewinnen neuropsychologische Verfahren, wie beispielsweise Continuous Performance Tests, in den

letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Kritisiert wird jedoch deren geringe Spezifität. Der QbTest ist der erste computergestützte Test, der einen Continuous Performance Test mit einer Bewegungsmessung kombiniert und damit zum Ziel hat, alle drei Kernbereiche der ADHS, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität, simultan zu erfassen, was möglicherweise die Validität des Tests im Vergleich zu „reinen“ CPTs und die Differenzierungsfähigkeit zwischen Kindern mit und ohne ADHS erhöhen könnte. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die psychometrischen Eigenschaften des QbTests 6-12 hinsichtlich der Konstrukte Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität über die konvergente und diskriminante Validität zu bestimmen. Außerdem soll geprüft werden, ob der QbTest 6-12 besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS differenzieren kann als die KiTAP, einem anderen häufig in der Diagnostik von ADHS eingesetzten neuropsychologischen Verfahren.

Methode: Insgesamt 126 Kinder (n = 80 mit und n = 46 Kinder ohne ADHS im Alter von 7-11 Jahren) führten den QbTest 6-12 und den Untertest Daueraufmerksamkeit der KiTAP, der ebenfalls zu den CPTs zählt, durch. Zunächst wurden Validitätsanalysen des QbTests 6-12 anhand des Multitrait-Multimethod-Ansatzes durchgeführt, in dem die konvergente und diskriminante Validität über die Korrelationen mit den Variablen des Untertests der KiTAP und den Conners 3® Eltern- und Lehrerfragebögen bestimmt wurde. Zur Überprüfung, ob der QbTest 6-12 besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS differenzieren kann als die KiTAP, wurden Multivariate Varianzanalysen mit Kovariaten (MANCOVA) und Diskriminanzanalysen gerechnet.

Ergebnisse: In den Multitrait-Multimethod-Analysen waren die Kriterien für konvergente und diskriminante Validität des QbTests nur eingeschränkt erfüllt. Es ergaben sich signifikante positive Korrelationen hinsichtlich des Konstrukts Unaufmerksamkeit zwischen den entsprechenden Variablen des QbTests 6-12 und der KiTAP bzw. der Skala Unaufmerksamkeit der Conners 3® Eltern- und Lehrerfragebögen, wohingegen es keine signifikanten positiven Korrelationen zwischen den Variablen des QbTests 6-12 gab, die

Hyperaktivität und Impulsivität erfassen, und den entsprechenden Variablen der KiTAP oder den Skalen Hyperaktivität/Impulsivität der Conners 3® Eltern- und Lehrerfragebögen. Hinsichtlich der diskriminanten Validität wiesen die Heterotrait-Heteromethod-Korrelationen zwar nur geringe Zusammenhänge auf und die mittleren Heterotrait-Heteromethod-Korrelationskoeffizienten waren kleiner als der Monotrait-Heteromethod-Korrelationskoeffizient, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($\chi^2(df = 2) = 3.44, p = .18$).

Sowohl anhand des QbTests 6-12 als auch der KiTAP ließen sich signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS finden. Für den QbTest 6-12 zeigte das Ergebnis der MANCOVA einen signifikanten multivariaten Haupteffekt für die Gruppe an (Wilks Lamda: $F(11,106) = 4.28, p < .001$), d. h. die ADHS-Gruppe und die Kontrollgruppe unterscheiden sich signifikant. Bei einer Effektstärke von $\eta_p^2 = .31$ ist von einem großen Effekt auszugehen. Auch für die KiTAP ergab sich ein signifikanter multivariater Haupteffekt für die Gruppe (Wilks Lamda: $F(4, 113) = 2.67, p < .05$) mit einer mittleren Effektstärke von $\eta_p^2 = .09$. Die Diskriminanzanalyse ergab, dass der QbTest mit einer korrekten Zuordnungsquote von 73.8 % besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS diskriminierte als die KiTAP mit 59.2 %.

Diskussion: Die Konstruktvalidität des QbTests ließ sich nicht zufriedenstellend nachweisen. Ein möglicher Grund für die niedrigen Zusammenhänge der Variablen, die dasselbe Konstrukt erfassen, könnte sein, dass der Zusammenhang zwischen objektiven Testleistungen und subjektiven Einschätzungen einer Symptomausprägung generell eher gering einzustufen ist (Edwards et al., 2007; Bijlenga et al., 2015). Allerdings zeichnete sich eine überlegenere Differenzierungsfähigkeit des QbTests 6-12 gegenüber der KiTAP ab, wobei die Variablen, die Hyperaktivität erfassen, den größten Beitrag zur Diskriminanzfunktion leisteten. Die korrekte Zuordnungsquote von 73.8 % deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien (z. B. Hult et al., 2015). Somit kann der QbTest, eingebettet in weitere Untersuchungen, einen

zusätzlichen diagnostischen Nutzen in der Diagnosestellung von ADHS im Kindesalter erbringen und besitzt durch die Erfassung der Hyperaktivitätsmaße einen Vorteil gegenüber anderen neuropsychologischen Testverfahren.

4.2 Transcranial direct-current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder

Soff, C., Sotnikova, A., Christiansen, H., Becker, K. & Siniatchkin, M. (submitted).

Transcranial direct-current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*.

Hintergrund: Obwohl die multimodale Behandlung der ADHS, bestehend aus Psychoedukation, medikamentöser- und Verhaltenstherapie, gute Behandlungserfolge erzielt (Döpfner & Lehmkuhl, 2002; Döpfner et al., 2004; Leitlinien DGKJP, 2007; Pelham & Fabiano, 2008), bleibt doch der Bedarf an alternativen, spezifisch auf Problembereiche gerichtete Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise die Behandlung neuropsychologischer Defizite. Störungen exekutiver Funktionen, insbesondere der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses, sind bei Patienten mit ADHS ein gut und vielfach replizierter Befund (Willcut et al., 2005; Berlin et al., 2010). Kinder mit ADHS weisen im Vergleich zu gesunden Kindern eine verminderte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) bei Arbeitsgedächtnistests und Go/Nogo-Aufgaben auf (Tamm et al., 2004; Booth et al., 2005; Emond et al., 2009). Eine Normalisierung der Aktivität in diesem Gehirnnareal könnte dieses Defizit möglicherweise reduzieren. Mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) ist es möglich, die Erregungsbereitschaft verschiedener kortikaler Areale zu verändern. Grundlegender Wirkmechanismus ist eine Ruhemembranpotenzialverschiebung kortikaler Neurone (Nitsche et al., 2002; Antal & Paulus, 2010), wobei die anodale Stimulation zu einer Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit, die kathodale Stimulation zu einer Verminderung führt,

und somit je nach Stimulationsort verbundene neuropsychologische Funktionen beeinflusst werden können. Die Studie geht daher der Frage nach, ob die anodale Gleichstromstimulation über dem DLPFC bei Jugendlichen mit ADHS zu einer Reduktion neuropsychologischer Defizite und der klinischen Symptomatik führen kann. Zudem sollen mögliche Nebenwirkungen erfasst werden.

Methode: Es handelt sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Crossover-Studie zum Einfluss anodaler tDCS über dem DLPFC auf die Symptome von ADHS. 15 Jugendliche mit ADHS im Alter von 12-16 Jahren wurden randomisiert entweder Gruppe 1, die zuerst 5 Tage hintereinander die Stimulation erhielt und dann nach zweiwöchiger Pause die Shamstimulation, oder Gruppe 2, die zunächst über 5 Tage die Shamstimulation erhielt und dann die tDCS, zugeteilt. Während der jeweils 20minütigen Stimulation führten die Jugendlichen den QbTest+ durch, ebenso wie 7 Tage nach der Behandlung (Tag 12). Vor und an Tag 5 der jeweiligen Behandlungsperiode wurde die klinische Symptomatik anhand von Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen (SBB/FBB-ADHS) erfasst, ebenso wie 7 Tage nach der Behandlung (Tag 12). Mögliche Nebenwirkungen wurden über ein semistrukturiertes Interview erfasst. Zur Einschätzung der Behandlungseffekte am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode (Tag 5 und Tag 26) und Überprüfung möglicher Perioden- und Carryover-Effekte wurden lineare gemischte Modelle gerechnet. Zur explorativen Analyse der ersten Behandlungsperiode wurden eine ANOVA mit Messwiederholung und post-hoc t-Tests gerechnet. Signifikante Ergebnisse liegen bei einem $p < .05$ vor, ein statistischer Trend bei $p < .10$.

Ergebnisse: Aufgrund von signifikanten Carryover- und Periodeneffekten für die Hyperaktivität sowohl in den Fragebogendaten, als auch im QbTest (fixed effect of day: $F(1,11) = 5.89$; $p = 0.03$; fixed effect group: $F(1,13) = 5.33$; $p = 0.04$), werden nur die Ergebnisse der explorativen Analysen der ersten Behandlungsperiode dargestellt. An Hand der Fremdbeurteilung der Eltern ergab die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt für

die Unaufmerksamkeit [$F(2,22) = 4.136; p = 0.03; \eta^2 = 0.27$] und einen Trend für die Impulsivität [$F(1.5,22) = 2.777, p = 0.10; \eta^2 = 0.20$]. Am Ende der ersten Behandlungsperiode wurde die klinische Symptomatik der Unaufmerksamkeit in der Stimulationsbedingung marginal signifikant geringer eingeschätzt als in der Sham-Bedingung ($T[12] = -2.08; p = 0.06; d = 1.08$). Eine Woche nach Ende der Behandlungsperiode war der Unterschied signifikant ($T[12] = -2.12; p = 0.05; d = 1.10$). Für die Impulsivität ergab sich ein statistischer Trend eine Woche nach Behandlungsende ($T[12] = -2.09; p = 0.06; d = 1.08$). An Hand des QbTests ergab die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt für den Faktor Hyperaktivität [$F(2,24) = 4.156; p = 0.03; \eta^2 = 0.26$] und einen statistischen Trend für die Unaufmerksamkeit [$F(2,24) = 2.695; p = 0.08; \eta^2 = 0.18$]. In den t-Tests war der Unterschied für die Hyperaktivität an Tag 5 signifikant ($T[13] = -2.16; p = 0.05; d = 1.12$), ebenso wie eine Woche nach Behandlungsende ($T[12] = -2.51; p = 0.02; d = 1.30$). 7 Tage nach Behandlungsende war ebenfalls der Unterschied für die Unaufmerksamkeit signifikant ($T[12] = -2.14; p = 0.05; d = 1.11$).

Bis auf leichtes Kribbeln und Jucken, das 46 % der Jugendlichen in beiden Bedingungen berichteten, wurden keine Nebenwirkungen angegeben.

Diskussion: Die anodale tDCS über dem DLPFC führte nach der ersten Behandlungsperiode in der klinischen Einschätzung zu einer Reduktion der Unaufmerksamkeit und der Impulsivität, im QbTest+ zu einer signifikanten Reduktion der Hyperaktivität und Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung. Diese Effekte waren auch eine Woche nach Behandlungsende nachweisbar. Diese sog. „Nacheffekte“ der tDCS werden auch in der Literatur berichtet und sind Ausdruck von Veränderungen in der Neuroplastizität (Demirtas-Tatlidede et al., 2013). Dass die anodale tDCS über dem DLPFC zu Verbesserungen in Arbeitsgedächtnistests führt, konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden (z. B. Fregni et al., 2005; Ohn et al., 2008; Teo et al., 2011) und wird durch unsere Studie erstmals auch für Jugendliche mit ADHS nachgewiesen. Die Reduktion der Hyperaktivität ist darüber

zu erklären, dass während der Stimulation auch benachbarte Regionen wie das supplementär-motorische Areal, der Prämotorcortex und der motorische Cortex innerviert wurden, s. dazu Studie 3.

Einschränkend sei auf das generelle methodische Problem der Studie hingewiesen, der eine sehr kleine Stichprobe zugrunde liegt. Des Weiteren konnte aufgrund von Carryover- und Periodeneffekten nur die erste Behandlungsperiode untersucht werden. Möglicherweise wurde hier die Washout-Phase zu kurz geplant.

Zusammenfassend wurde die tDCS von den Jugendlichen mit ADHS gut toleriert und es zeigten sich keine gravierenden Nebenwirkungen. Die Studie liefert erste Hinweise, dass die anodale tDCS über dem DLPFC ein möglicher Behandlungsansatz zur Reduktion der klinischen Symptomatik und neuropsychologischen Defizite bei Jugendlichen mit ADHS sein kann.

4.3 Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Sotnikova, A., Soff, C., Tagliazucchi, E., Becker, K. & Siniatchkin, M. (under review).

Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topography*.

Hintergrund: Kinder und Jugendliche mit ADHS zeigen in Arbeitsgedächtnistests geringere Leistungen (z. B. vermehrte Auslassfehler, langsamere Reaktionszeiten oder erhöhte Reaktionszeitvariabilität) als gesunde Gleichaltrige (Klein et al., 2006; Feige et al., 2013). An Hand von fMRT-Studien bei Patienten mit ADHS konnte eine verminderte Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) bei diesen Aufgaben festgestellt werden (Valera et al., 2010; McCarthy et al., 2014). In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien der Effekt der anodalen transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS), die je nach

Stimulationsort die Erregungsbereitschaft kortikaler Areale erhöht, über dem DLPFC und den damit verbundenen Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis bei gesunden und kranken Probanden untersucht: Es konnte gezeigt werden, dass die anodale transkranielle Gleichstromstimulation über dem DLPFC die Leistung in Arbeitsgedächtnistests sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Patienten mit z. B. Depressionen oder Parkinson verbesserte (Boggio et al., 2008; Ohn et al., 2008; Teo et al., 2011, Wolkenstein & Plewnia, 2013; Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die erhöhte kortikale Exzitabilität auch noch über die Zeit der Stimulation hinaus besteht (Kuo et al., 2014; Moliadze et al., 2014). Anknüpfend an Studie 2 wird untersucht, ob die tDCS über dem DLPFC bei Jugendlichen mit ADHS die Leistung in einem n-back Arbeitsgedächtnistest verbessert und eine Aktivierung relevanter neuronaler Netzwerke bewirkt. Um dies zu überprüfen, fand die Untersuchung gleichzeitig mit einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) statt.

Methode: Angaben zum Studiendesign s. Studie 2. Mögliche Nebenwirkungen der Gleichstromstimulation wurden über ein semistrukturiertes Interview erfasst. 13 Jugendliche mit ADHS bearbeiteten während der Stimulation ein Arbeitsgedächtnis-Paradigma im Scanner, das insgesamt aus 6 Blöcken mit je vier verschiedenen Aufgaben bestand: 0-back, Go/Nogo, 1-back und 2-back. Abhängige Variablen waren die Reaktionszeiten, Reaktionszeitvariabilität, Auslassfehler und falsche Reaktionen. Zur Einschätzung des Behandlungseffekts wurden ANOVAs und t-Tests gerechnet. Die fMRT-Daten wurden mit SPM8 Software bearbeitet.

Ergebnisse: Leichtes Kribbeln und Jucken gaben 46 % der Jugendlichen sowohl unter anodaler tDCS, als auch unter Sham-Behandlung an. Ein Jugendlicher berichtete Kopfschmerzen nach der anodalen Stimulation. Für die Verhaltensdaten wurde der Haupteffekt CONDITION (0-back vs. Go/Nogo vs. 1-back vs. 2-back) für die Variable Reaktionszeit [$F(3,36) = 33.67$; $p < 0.001$] und Auslassfehler [$F(3,36) = 13.35$; $p < 0.001$]

signifikant und marginal signifikant für die Reaktionszeitvariabilität [$F(3,36) = 2.88$; $p = 0.095$]. Der Interaktionseffekt zeigte an, dass das Anwachsen der Reaktionszeiten und der Reaktionszeitvariabilität über die verschiedenen Bedingungen (s. o.) hinweg während der anodalen tDCS geringer ausgeprägt war [$F(3,36) = 2.81$; $p = 0.05$] als in der Sham-Bedingung [$F(3,36) = 5.8$; $p = 0.017$]. Die t-Tests ergaben, dass in der 2-back Bedingung sowohl die Reaktionszeiten [$t(11) = 2.58$; $p = 0.026$], als auch die Reaktionszeitvariabilität [$t(11) = 2.68$; $p = 0.021$] unter der Stimulation signifikant geringer waren als unter der Sham-Behandlung.

Die fMRT-Analysen ergaben eine signifikant höhere Aktivierung in den Regionen des linken DLPFC, des linken Prämotorcortex (PMC), des linken supplementär motorischen Areal (SMA) und des posterioren Parietalcortex (PPC) in der tDCS-Bedingung im Vergleich zur Sham-Bedingung (sowohl für 1-back, als auch 2-back). Ebenso war der Anstieg des BOLD-Signals (Prozent der Signaländerung) während der tDCS signifikant stärker ausgeprägt. Analysen des fMRTs im Ruhezustand ergaben, dass die kortikale Erregbarkeit des DLPFC und die Konnektivität zu Regionen, die mit exekutiven Funktionen assoziiert sind, auch noch 20 Min. nach Ende der Stimulation nachweisbar waren.

Diskussion: Die anodale tDCS wurde gut toleriert, die berichteten leichten Nebenwirkungen wie Jucken oder Kribbeln sind aus anderen Studien bekannt (Krishnan et al., 2015). In unserer Studie konnten wir einen signifikanten Effekt der tDCS auf die Reaktionszeit und Reaktionszeitvariabilität in einem Arbeitsgedächtnistest (1-back und 2-back) nachweisen, nicht aber auf falsche Reaktionen oder Auslassfehler. In vorherigen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich durch die tDCS die Reaktionszeiten in n-back Aufgaben verbesserten (Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Generell sind jedoch die Ergebnisse bisheriger Studien, die die Auswirkungen von anodaler Gleichstromstimulation auf die Leistung in Arbeitsgedächtnistests untersuchten, sehr heterogen, was der unterschiedlichen Methodik der Studien geschuldet ist, wie beispielsweise unterschiedlicher Stimulationsdauer, Stimulationsintensität, Platzierung der Elektroden und Stichprobeneigenschaften (z. B. gesund

vs. krank). Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die anodale tDCS im Vergleich zur Shamstimulation eine höhere Aktivierung des DLPFC, des linken PMC, des linken SMA und des PPC bewirkte. Dass die tDCS auch Einfluss auf die Aktivität entlegenerer Netzwerke hat und nicht nur auf das Areal direkt unter der Elektrode, konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden (z. B. Lang et al., 2005; Keeser et al., 2011). Ebenso sind die sog. „Nacheffekte“ ein bekanntes Phänomen, die sich auch in unserer Studie replizieren ließen. Durch Gleichstromstimulation kann Neuroplastizität induziert werden, also eine länger anhaltende Veränderung der kortikalen Erregbarkeit (Lang et al., 2005; Kuo et al., 2014).

Einschränkend sei auch hier auf das generelle methodische Problem der Studie hingewiesen, der eine sehr kleine Stichprobe zugrunde liegt. Zudem könnten die Jugendlichen durch die Untersuchung im Scanner, die mit Störgeräuschen und möglicherweise auch Angst einherging, in ihrer Leistung und somit auch der Effekt der tDCS beeinflusst worden sein.

Zusammenfassend konnte in unserer Studie erstmals ein Effekt der anodalen tDCS auf die Leistung in einem Arbeitsgedächtnistest und auf die zugehörigen neuronalen Netzwerke bei Jugendlichen mit ADHS nachgewiesen werden, was das mögliche Potenzial der anodalen tDCS für die Behandlung von Patienten mit ADHS aufzeigt.

5 Zusammenfassende Diskussion

Die vorliegende Dissertation liefert einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik und Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten der ADHS im Kindes- und Jugendalter. Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen zu psychometrischen Eigenschaften und Nutzen neuropsychologischer Verfahren, die im Rahmen der Diagnostik der ADHS zunehmend an Bedeutung gewinnen (Lange et al., 2014). Daher wurde in der **ersten Studie** die konvergente und diskriminante Validität des QbTests 6-12 anhand von MTMM-Analysen untersucht, die sich nicht zufriedenstellend nachweisen ließ. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die

Konstrukte Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität, die durch die verwendeten Verfahren QbTest 6-12, KiTAP und Conners®-Fragebögen erhoben wurden, unterschiedlich erfasst werden. So werden beispielsweise bei den Conners Fragebögen die Hyperaktivität und die Impulsivität auf einer Skala zusammengefasst, wohingegen diese mit dem QbTest separat erhoben werden können. Ein weiterer Grund könnte der bereits in anderen Studien nachgewiesene geringe Zusammenhang zwischen objektiven Testleistungen und subjektiven Einschätzungen der Ausprägung der ADHS-Symptomatik sein (z. B. Edwards et al., 2007; Bijlenga et al., 2015). Dennoch zeigte sich, dass der QbTest 6-12 besser zwischen Kindern mit und ohne ADHS differenzieren konnte als die KiTAP. Den größten Beitrag hierzu lieferten die Variablen, die die Hyperaktivität erfassten. Der QbTest 6-12 besitzt demnach durch die objektive Erfassung der Hyperaktivitätsmaße einen Vorteil gegenüber anderen neuropsychologischen Testverfahren und kann somit einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen in der Diagnosestellung von ADHS im Kindesalter erbringen.

In der **zweiten und dritten Studie** wurde untersucht, ob die anodale transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) einen alternativer Ansatz in der Behandlung von Jugendlichen mit ADHS darstellen kann. Jeweils am ersten Tag der beiden 5tägigen Behandlungsperioden fand die Untersuchung im Scanner statt, um zusätzlich per fMRT-Aufnahmen die Aktivität neuronaler Netzwerke während der Bearbeitung eines Arbeitsgedächtnistests unter anodaler tDCS im Vergleich zu einer Shamstimulation darstellen zu können. Wir konnten anhand explorativer Analysen zeigen, dass sich bei der Bearbeitung eines n-back-Paradigmas im Scanner ein signifikanter Effekt der tDCS auf die Reaktionszeit und Reaktionszeitvariabilität ergab, nicht aber auf falsche Reaktionen oder Auslassfehler. Am Ende der ersten Stimulationsphase (1mA, 20 Min., an fünf aufeinander folgenden Tagen) verbesserte sich die Aufmerksamkeitsleistung im QbTest und die Hyperaktivität sank, was auch noch eine Woche nach der Stimulation aufrechterhalten werden konnte. Die Impulsivität reduzierte sich marginal, was jedoch nach einer Woche nicht mehr messbar war. Zusätzlich wurde die

ADHS-Symptomatik an Hand von Fragebögen erfasst. In der Beurteilung der Eltern ergab sich nach Ende der ersten Behandlungsperiode ein Trend für die Reduktion der Aufmerksamkeitsprobleme. Dieser Effekt verstärkte sich noch eine Woche nach der Stimulation. Ebenso zeigte sich ein Trend für die Reduktion der Impulsivität eine Woche nach Ende der Stimulation.

Bisherige Studien, die den Effekt der tDCS über dem DLPFC untersuchten, fokussierten vorrangig auf Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit, die anhand einzelner Variablen gemessen wurden, und lieferten heterogene Ergebnisse. So wurden mittels n-back-Paradigmen Verbesserungen der Reaktionszeiten, Fehlerraten oder der Genauigkeit (Anzahl korrekter Reaktionen) gemessen. In ihrem systematischen Review und ihrer Metaanalyse konnten Brunoni und Vanderhasselt (2014) zeigen, dass die tDCS vor allem zu einer Verbesserung der Reaktionszeiten führte. Dieses Ergebnis wird durch die dritte Studie untermauert und durch die zusätzliche Reduktion der Reaktionszeitvariabilität erweitert. Der Faktor Unaufmerksamkeit, der durch den QbTest in der zweiten Studie erfasst wurde, beinhaltet die Variablen Reaktionszeit, Reaktionszeitvariabilität und Auslassungsfehler, was bekannte Parameter sind, in denen sich Patienten mit ADHS von Gesunden unterscheiden (Klein et al., 2006). Wir konnten in der zweiten Studie zeigen, dass die anodale tDCS über dem DLPFC zu einer Verbesserung dieser Parameter führte. Interessanterweise reduzierte sich auch die Hyperaktivität bei den Jugendlichen, was man bei der Stimulation des DLPFC zunächst nicht erwartet hätte. Die fMRT-Analysen in der dritten Studie ergaben jedoch eine signifikant höhere Aktivierung nicht nur im Bereich des linken DLPFC, sondern auch des linken Prämotorcortex (PMC), des linken supplementär motorischen Areals (SMA) und des posterioren Parietalcortex (PPC) in der tDCS-Bedingung, was ein möglicher Erklärungsansatz für die Reduktion der Hyperaktivität sein kann. Dass die tDCS auch Einfluss auf die Aktivität entlegenerer Netzwerke hat und nicht nur auf das Areal direkt unter der Elektrode, konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden (z. B.

Lang et al., 2005; Keeser et al., 2011). Eine Erklärung für den nur moderaten Effekt auf die Impulsivität könnte sein, dass die Steuerung der Impulsivität nicht in erster Linie dem DLPFC zugeordnet wird.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der beiden Studien ist der Nachweis der sogenannten „Nacheffekte“ der tDCS, welche auch bereits in anderen Studien nachgewiesen werden konnte. Durch Gleichstromstimulation kann Neuroplastizität induziert werden, also eine länger anhaltende Veränderung der kortikalen Erregbarkeit erreicht werden (Lang et al., 2005; Kuo et al., 2014).

Des Weiteren ist die Länge der Washout-Phase zwischen den Behandlungsperioden zu diskutieren. Im vorliegenden Crossover-Design ergaben sich Perioden- und Carryover-Effekte nach einer Washout-Phase von zwei Wochen. Dies sollte in weiteren Studien berücksichtigt werden, indem die Washout-Phase verlängert oder ggf. auch ein anderes Studiendesign gewählt wird. Generell bleibt anzumerken, dass die Ergebnisse zu den Auswirkungen der Stimulationsdauer, die in den meisten Studien zwischen 5 und 30 Min. lag, der Stromstärke (0,5-2 mA) und Wiederholungen der tDCS-Sitzungen bislang noch uneinheitlich sind (Demirtas-Tatlidede et al., 2013; Hoy et al., 2013; Horvath et al., 2014).

Abschließend ist festzustellen, dass die Auswirkung nicht-invasiver Gehirnstimulation speziell auf die Symptomatik von ADHS bisher nur in wenigen Studien untersucht wurde (z. B. Bloch et al., 2010; Niederhofer, 2008, 2012). Dabei wurde aber nicht die tDCS angewendet, sondern die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), eine andere Form der nicht-invasiven Gehirnstimulation. Die tDCS birgt einige Vorteile gegenüber der rTMS. Die Verabreichung des Gleichstroms ist verhältnismäßig günstig, einfach zu handhaben, verursacht bis auf leichte Nebenwirkungen wie Kribbeln oder Jucken keine Schmerzen, und das Risiko eines Anfalls ist geringer (Antal & Paulus, 2010; Floel et al., 2014). Vor allem letzteres erscheint vor dem Hintergrund, dass es bisher noch sehr wenige Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen gibt, wichtig und auch relevant im Hinblick

auf Reifungsprozesse und spezielle Eigenschaften des kindlichen Gehirns (Priori, Hallett & Rothwell, 2009).

5.1 Vorzüge der Arbeit

In den letzten Jahren sind vor allem neuropsychologische Modelle zur Ätiopathogenese der ADHS in den Fokus der ADHS-Forschung gerückt. Ein genereller Vorzug der vorliegenden Arbeiten liegt darin, diese aktuellen Ergebnisse aufgegriffen zu haben und einen Ansatz zur Verbesserung neuropsychologischer Diagnostik und im nächsten Schritt auch einen möglichen Behandlungsansatz neuropsychologischer Defizite zu liefern. Weiterhin zielen Studien 2 und 3 auf eine „Versorgungslücke“. Es ist bekannt, dass die Behandlungsraten bei Jugendlichen mit ADHS im Vergleich zu Kindern deutlich sinken und der Fokus meist auf die pharmakologische Behandlung gerichtet wird (Robb & Findling, 2013), d. h. gerade für diesen Altersbereich besteht der Bedarf an alternativen Therapiemöglichkeiten. Studien zwei und drei machen einen ersten Schritt in die Entwicklung einer alternativen Behandlungsmöglichkeit für Jugendliche mit ADHS.

Die Diagnostik nimmt im Bereich der Kinder- und Jugendlichenpsychotherapie einen großen Platz ein, da eine zuverlässige Diagnosestellung Grundlage einer sich anschließenden erfolgreichen Behandlung ist. Obwohl der QbTest und andere neuropsychologische Verfahren mittlerweile häufig in der Diagnostik der ADHS verwendet werden, gibt es bislang nur wenige Untersuchungen zu den psychometrischen Eigenschaften und dem Nutzen dieser Verfahren (Lange et al., 2014). Die erste Studie ist eine der wenigen Studien, die Ergebnisse zur Psychometrie des QbTests liefert. Darüber hinaus besteht in der zweiten Studie ein methodischer Vorteil darin, dass wir bei der Auswertung des QbTests die nach Reh et al. (2014) ermittelte Faktorenstruktur zugrunde legten. Wenn man bedenkt, dass der QbTest aus 17 Testparametern besteht, konnten wir durch die Bildung der drei Faktoren Qb_Inattention, Qb_Hyperactivity und Qb_Impulsivity das Risiko eines Fehlers 1. Art reduzieren. Das

Vorgehen bietet aber auch den praktischen Vorteil, dass die Faktoren für den Patienten leichter zu verstehen sind und auch für den Kliniker die Ergebnisse übersichtlicher bleiben. Außerdem bestand durch die Auswertung mittels linearer gemischter Modelle in der zweiten Studie der Vorteil, mögliche Carryover-Effekte aufzudecken, was in anderen Studien bisher nicht gemacht oder zumindest nicht berichtet wurde. Die in unserer Studie festgestellten Carryover-Effekte können nun in die Planung weiterer Studien einbezogen werden.

Bei der zweiten und dritten Studie ist besonders das gewählte Studiendesign hervorzuheben: eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Crossover-Studie, wodurch ein hoher wissenschaftlicher Standard gewährleistet wird.

Die dritte Studie zeichnet sich zusätzlich durch die Verwendung des fMRTs aus, durch welches es möglich war, die Auswirkungen der tDCS auch auf neuronaler Ebene darzustellen, und einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der neuronalen Netzwerke und den entsprechenden Veränderungen auf der Verhaltensebene aufzuzeigen.

Letztlich sei noch angemerkt, dass die Patienten angewiesen wurden, ihre Medikation 96 h vor Beginn der Untersuchung abzusetzen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Einnahme von Medikamenten ausschließen zu können.

5.2 Einschränkungen der Arbeit

Als Einschränkung für die erste Studie ist zunächst anzumerken, dass in der ADHS-Gruppe der Anteil der Jungen mit 78.8 % deutlich höher war als in der Kontrollgruppe mit 43.5 %. Das gegebene Geschlechterverhältnis ist jedoch für ADHS-Stichproben repräsentativ (Willcutt, 2012; Arnett et al., 2015). Eine weitere Einschränkung ist durch den hohen IQ-Wert in der Kontrollgruppe gegeben, der sich signifikant von den Werten für die ADHS-Gruppe unterschied. Der Einfluss dieser Variablen (Geschlecht, IQ) wurde jedoch in den Analysen der Studie berücksichtigt. Die Kontrollstichprobe scheint aber demnach nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation der Grundschüler zu sein, weswegen die Ergebnisse nur eingeschränkt

generalisierbar sind. Auch wirken sich die ungleichen Gruppengrößen nachteilig aus, was bei Verletzungen der Voraussetzungen der MANCOVA mehr ins Gewicht fallen würde. Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass die dargestellten Verfahren (QbTest, KiTAP und Conners® Fragebögen) die drei Kernsymptome der ADHS unterschiedlich erfassten. Anhand der KiTAP konnte die Hyperaktivität nicht erfasst werden; bei den Conners Fragebögen wurden die Hyperaktivität und die Impulsivität auf einer Skala zusammengefasst. Dies könnte möglicherweise einen Einfluss auf die errechneten Korrelationen gehabt haben, da die MTMM-Analyse vorsieht, dass die zu vergleichenden Verfahren die gleichen Konstrukte aufweisen. Darüber hinaus wurde in die Analysen nur der Untertest Daueraufmerksamkeit der KiTAP eingeschlossen, wenngleich die KiTAP insgesamt aus acht Untertests besteht. Die reduzierte Analyse mit nur einem Subtest erschien jedoch aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit mit dem QbTest 6-12 als sinnvoll, da beide Tests den CPTs zugeordnet werden.

Der zweiten und dritten Studie liegt das generelle methodische Problem zugrunde, dass die Stichprobe sehr klein war und daher per se Teststärke und Aussagekraft eher gering sind. Der a priori errechnete notwendige Stichprobenumfang von $N = 24$ pro Gruppe (bei einer mittleren Effektstärke, einem Signifikanzniveau von .05 und einer Teststärke von .80) konnte nicht erreicht werden, da es nicht möglich war, diese Anzahl von Jugendlichen mit ADHS, die auch der Teilnahme an der Studie zustimmten, zu rekrutieren. Generell liegen aber auch den zitierten Studien zur Gleichstromstimulation fast ausschließlich Stichprobengrößen $N < 20$ zugrunde. Das Verwenden von parametrischen Verfahren bei der vorliegenden kleinen Stichprobe ist ein weiterer Kritikpunkt. Da der ebenfalls durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ähnliche Ergebnisse lieferte wie der t-Test und die Daten normalverteilt sind, entschieden wir uns für die Darstellung der gängigeren parametrischen Verfahren. Statistisch angemessen wäre allerdings der mehrfaktorielle Friedman-Test (als entsprechendes nonparametrisches Verfahren für die zweifaktorielle Varianzanalyse) gewesen. Ein weiteres methodisches

Problem besteht darin, dass keine Bonferroni Korrektur durchgeführt wurde, also das durch das multiple Testen erhöhte Risiko der α -Fehler-Kumulierung nicht korrigiert wurde. Führt man diese Korrektur durch, sind alle berichteten Effekte formal nicht mehr bedeutsam. Aus diesem Grund sind die Studien 2 und 3 unter Vorbehalt zu betrachten und haben einen Pilot-Charakter für zukünftige Forschung.

Des Weiteren ist die Fremdbeurteilung der klinischen Symptomatik der ADHS in der zweiten Studie allein durch die Einschätzung der Eltern kritisch zu bemerken, da diese möglicherweise durch die Teilnahme an der Studie beeinflusst sein könnte. Für die Zukunft ist es wichtig, auch das Lehrerurteil als Fremdurteil zur Einschätzung der situationsübergreifenden Symptomatik einzuholen.

Zudem sollte für zukünftige Studien die Washout-Phase deutlich länger gewählt werden, da die zweiwöchige Phase in dieser Studie aufgrund der signifikanten Perioden- und Carryover-Effekte offensichtlich zu kurz gewählt war und so nur die erste Behandlungsperiode untersucht werden konnte. Das hier vorliegende Crossover-Studiendesign wurde aus früheren Studien zu tDCS-Behandlungen übernommen (z. B. Fregni et al., 2005; Boggio et al., 2006; Mulquiney et al., 2011; Teo et al., 2011). Aufgrund der bisherigen Studienlage schien eine zweiwöchige Washout-Phase auszureichen. Die Erkenntnis, dass diese Phase zu gering ist, kann jedoch auch ein Gewinn für weitere Studien sein, in denen dieses Ergebnis bei der Planung berücksichtigt werden und so ein möglicher Carryover-Effekt vermieden werden kann.

Letztlich ist für die dritte Studie noch anzumerken, dass der Versuchsablauf im Scanner möglicherweise auch die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Als mögliche Störfaktoren sind hier die lauten Geräusche des Scanners und auch mögliche ängstliche Reaktionen der Jugendlichen aufgrund der ungewohnten und beengten Umgebung zu nennen, wenngleich in der vorliegenden Untersuchung solche Reaktionen nicht berichtet wurden.

5.3 Ausblick

Ein großer Kritikpunkt neuropsychologischer Verfahren wie z. B. dem in den vorliegenden Arbeiten verwendeten QbTest, ist deren geringe Spezifität (die richtig negative Rate eines Tests). Demnach gelingt die korrekte Klassifikation nicht-klinisch auffälliger Probanden durch solche Verfahren nicht in ausreichendem Maße. Eine weitere Herausforderung ist die Diskriminationsfähigkeit zwischen Patienten mit ADHS und Patienten, die an anderen Störungen erkrankt sind, wie beispielsweise affektiven Störungen oder Angststörungen. Hierzu gibt es bislang kaum Untersuchungen; lediglich Hult und Kollegen (2015) berichteten für den QbTest moderate Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. Folgestudien sollten also untersuchen, ob es gelingt, klinische Stichproben an Hand des QbTests zu unterscheiden. Weiterhin wären Untersuchungen wünschenswert, die überprüfen, ob sich anhand des QbTests die Subtypen der ADHS, also reine Aufmerksamkeitsstörung, kombinierter Typ oder hyperaktiv-impulsiver Typ, unterscheiden lassen, um so ggf. die Behandlung auf die vorliegenden Problembereiche anpassen zu können.

Da die Diagnostik der ADHS, wie in 2.4 beschrieben, sehr umfangreich ist und eine Fülle an unterschiedlichen Fragebögen und Tests zur Verfügung steht, sollten weitere Untersuchungen, ähnlich wie die vorliegende Studie 1, folgen, in denen die psychometrischen Eigenschaften der Messinstrumente überprüft und der Nutzen verschiedener Verfahren gegenübergestellt werden. Ziel wäre dann, eine geeignete Testbatterie zusammenstellen zu können, die die Diagnosestellung der ADHS zuverlässiger, valider und effizienter macht und zusätzlich auch vereinheitlichen könnte.

Die vorliegenden Studien 2 und 3 sind die ersten Arbeiten, die die Auswirkungen der anodalen tDCS sowohl auf die klinische Symptomatik, als auch die neuropsychologischen Defizite bei jugendlichen Patienten mit ADHS untersuchten. Generell gibt es bisher noch sehr wenige Untersuchungen zur Gleichstrombehandlung bei Kindern und Jugendlichen. Hier öffnet sich ein großes Forschungsfeld. Zunächst sollten Studien folgen, die die Auswirkungen

von Stimulationsdauer, Stromstärke und Wiederholungen der tDCS-Behandlungen untersuchen, da hier die Befundlage sowohl im Kindes- und Jugendalter, als auch im Erwachsenenalter sehr heterogen ist (Demirtas-Tatlidede et al., 2013; Hoy et al., 2013; Horvath et al., 2014). Hinsichtlich der Auswirkungen nicht-invasiver Gehirnstimulation speziell auf die Symptomatik von ADHS wurden bisher nur einige wenige Studien mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) durchgeführt (z. B. Bloch et al., 2010; Niederhofer, 2008, 2012). Auch hier wären weitere Studien wünschenswert, die die Vor- und Nachteile der beiden Verfahren (tDCS vs. rTMS) gegenüberstellen.

Bei der Planung weiterer Studien zur Gleichstromstimulation ist natürlich eine höhere Fallzahl wünschenswert, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, die mit entsprechend angemessenen statistischen Verfahren ausgewertet werden können. Sollten Crossover-Studien durchgeführt werden, sind die in unserer Studie gefundenen Carryover-Effekte in jedem Fall zu berücksichtigen, und eine längere Washout-Phase ist einzuplanen. Weiterhin ist bei der Erhebung der klinischen ADHS-Symptomatik wünschenswert, auch die Fremdbeurteilung der Lehrer einzubeziehen, was in der vorliegenden Studie 2 durch den geringen Rücklauf leider nicht möglich war.

Zusammenfassend sollten die Ergebnisse, dass die anodale Gleichstromstimulation in bisherigen (z. B. Iyer et al., 2005; Been et al., 2007; Brunoni et al., 2011) und in den vorliegenden Studien gut toleriert wurde, keine gravierenden Nebenwirkungen von den Jugendlichen berichtet wurden und erste Hinweise auf positive Auswirkungen auf neuropsychologische Defizite gezeigt werden konnten, zu weiteren Untersuchung mit größeren Fallzahlen, weiteren Testverfahren und der Modifikation der Stimulationsparameter ermutigen.

6 Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev. ed.). Washington DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: Author.
- Andrade, A.C. et al. (2014). Feasibility of Transcranial Direct Current Stimulation Use in Children Aged 5 to 12 Years. *Journal of Child Neurology*, 29, 1360-1365.
- Antal, A. & Paulus, W. (2010). Transkranielle repetitive Magnet- und Gleichstromstimulation in der Schmerztherapie. *Schmerz*, 24, 161-166.
- Atkinson, M. & Hollis, C. (2010). NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of Diseases in Childhood-Education and Practice*, 95 (1), 24-27.
- Banaschewski, T. (2010). Genetik. In H.-C. Steinhausen, A. Rothenberger & M. Döpfner (Hrsg.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung* (S. 113-127). Stuttgart: Kohlhammer.
- Banaschewski, T., Roessner, V., Uebel, H. & Rothenberger, A. (2004). Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindheit und Entwicklung*, 13 (3), 137-147.
- Been, G., Ngo, T.T., Miller, S.M. & Fitzgerald, P.B. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Research Reviews*, 56 (2), 346-361.
- Berlin, L., Bohlin, G., Nyberg, L. & Janols, L.O. (2010). How well do measures of inhibition and other executive functions discriminate between children with ADHD and controls? *Child Neuropsychology: A journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10 (1), 1-13.
- Biederman, J. & Faraone, S.V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366, 237-248.

- Bijlenga, D., Jasperse, M., Gehlhaar, S. K. & Kooij, J. J. (2015). Objective QbTest and subjective evaluation of stimulant treatment in adult attention deficit-hyperactivity disorder. *European Psychiatry* (30), 179-185.
- Bloch, Y., Harel, E.V., Aviram, S., Govezensky, J., Ratzoni, G. & Levkovitz, Y. (2010). Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: A randomized controlled pilot study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 755-758.
- Boggio, P.S., Rigonatti, S.P., Ribeiro, R.B., Myczkowski, M.L., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11 (2), 249-254.
- Boggio, P.S., Bermanpohl, F., Vergara, A.O., Muniz, A., Nahas, F.H., Leme, P.B., Rigonatti, S.P. & Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 101, 91-98.
- Booth, J.R., Burman, D.D., Meyer, J.R., Lei, Z., Trommer, B.L., Davenport, N.D., Li, W., Parrish, T.B., Gitelman, D.R. & Mesulam, M.M. (2005). Larger deficits in brain networks in response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46 (1), 94-111.
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L. & Liepmann, D. (2010). *Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest d2-R*. Hogrefe.
- Brunoni, A.R. et al. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17 (4), 1133-1145.

- Brunoni, A.R. & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review. *Brain and Cognition*, 86, 1-9.
- Cartwright, K.L., Bitsakou, P., Daley, D., Gramzow, R.H., Psychogiou, L., Simonoff, E., Thompson, M.J. & Sonuga-Barke, E. (2011). Disentangling Child and Family Influences on Maternal Expressed Emotion Toward Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50 (10), 1042-1053.
- Christiansen, H., Oades, R., Psychogiou, L., Hauffa, B., & Sonuga-Barke, E. (2010). Does the cortisol response to stress mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD)? *Behavioral and Brain Functions*, 6(1): 45.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P. & Castellanos, F.X. (2012). Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *American Journal of Psychiatry*, 169: 1038-1055.
- Dahmen, B., Pütz, V., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (2012). Early pathogenetic care and the development of ADHD-like symptoms. *Journal of Neural Transmission*, 119 (9), 1023-1026.
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A.M. & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64, 566-578.
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg.) (2007). *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter* (3. überarbeitete Aufl.; S. 239-254). Dt. Ärzte Verlag.
- Dickstein, S.G., Bannon, K., Castellanos, F.X. & Milham, M.P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 47, 1051-1062.

- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. (2011). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber Verlag.
- Döpfner, M., Schürmann, S. & Frölich, J. (2007). *Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischem und oppositionellem Problemverhalten (THOP)*, 4. Aufl. Weinheim: Beltz, Psychotherapie Verlags Union.
- Döpfner, M., Frölich, J. & Lehmkuhl, G. (2013). *Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung* (2. überarbeitete Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Döpfner M., Görtz-Dorten A., Lehmkuhl G. (2008). *Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-II)*. Huber, Bern.
- Döpfner, M., Rothenberger, A. & Steinhausen, H.-C. (2010a). Integrative Modelle. In H.-C. Steinhausen, A. Rothenberger & M. Döpfner (Hrsg.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung* (S. 145-151). Stuttgart: Kohlhammer.
- Döpfner, M. & Steinhausen, H.-C. (2010b). Psychosoziale Faktoren. In H.-C. Steinhausen, A. Rothenberger & M. Döpfner (Hrsg.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung* (S. 113-127). Stuttgart: Kohlhammer.
- Döpfner M., Steinhausen H.-C., Coghill D., Dalsgaard S., Poole L., Ralston S. J., Rothenberger A. (2006). Cross-cultural reliability and validity of ADHD assessed by the ADHD Rating Scale in a pan-European study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 15 Suppl 1, I/46-I/55.
- Dyck, M.J. & Piek, J.P (2012). Developmental delays in children with ADHS. *Journal of Attention Disorders*, 18, 466-478.

- Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V.D., Specht, C., Engel, A.K., Hugdahl, K., von Cramon, Y. & Ullsperger, M. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 105: 6173-6178.
- Erhart M., Döpfner M., Ravens-Sieberer U., BELLA study group (2008). Psychometric properties of two ADHD questionnaires: comparing the Conners' scale and the FBB-HKS in the general population of German children and adolescents – results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 17 Supp 1, 106-115.
- Evans, S.W., Owens, J. & Bunford, M.N. (2014). Evidence-Based Psychosocial Treatments for Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 43(4), 527-551.
- Feige, B., Biscaldi, M., Saville, C., Kluckert, C., Bender, S., Ebner-Priemer, U. et al. (2013). On the Temporal Characteristics of Performance Variability in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *PlosOne*, 8 (10), e69674.
- Flöel, A. (2014). TDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, 85, 934-947.
- Fregni, F. et al. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166, 23-30.
- Gizer, I.R., Ficks, C. & Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHS: a meta-analytic review. *Human Genetics*, 126 (1), 51-90.
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W. et al. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(1), 17-37.
- Horvath, J.C., Carter, O. & Jason, D.F. (2014): Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8 (2), 1-8.

- Hoy, K.E., Emonson, M., Arnold, S.L., Thomson, R.H., Daskalakis, Z.J. & Fitzgerald, P.B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologica*, 51, 1777-1784.
- Iyer, M.B. et al. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64, 872-875.
- Kang, E.-K., Kim, D.-Y. & Paik, N.-J. (2012). Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Journal of rehabilitation medicine*, 44, 346-350.
- Kasperek, T., Theiner, P. & Filova, A. (2015). Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood: Finding of Imaging Methods. *Journal of Attention Disorders*, 19 (11): 931-943.
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., Brunelin, J., Möller, H.-J., Reiser, M. & Padberg, F. (2011). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *The Journal of Neuroscience*, 31 (43), 15284-15293.
- Kessler R.C., Adler, L., Russell, B., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O. et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163 (4), 716-723.
- Khan, S.A. & Faraone, S.V. (2006). The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Current Psychiatry Reports*, 8 (5), 393-397.
- Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H. & Peper, M. (2006): Intra-Subject Variability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 1088-1097.
- Krain, A.L. & Castellanos, F.X. (2006). Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review*, 26, 433-444.

- Krishnan, C., Santos, L., Peterson, M.D., Ehinger, M. (2015). Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimulation*, 8, 76 – 87.
- Lally, N., Nord, C. L., Walsh, V. & Roiser, J. P. (2013). Does excitatory fronto-extracerebral tDCS lead to improved working memory performance? *F1000Research*, 2, 219.
- Lang, N., Hartwig, R.S., Ward, N. S., Lee, L.; Nitsche, M.A., Paulus, W.; Rothwell, J.C., Lemon, R.N. & Frackowiak, R.S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*, 22 (2), 495-504.
- Lidzba, K., Christiansen, H. & Drechsler, R. (2013). *Conners 3®*, *Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten -3*. Huber-Verlag.
- Mattai, A. et al. (2011). Tolerability of transcranial Direct Current Stimulation in Childhood-Onset Schizophrenia. *Brain Stimulation*, 4 (4), 275-280.
- Marco, R. & IMAGE-group (2009). Delay and reward choice in ADHD: an experimental test of the role of delay aversion. *Neuropsychology*, 23 (3), 367-380.
- McCarthy, H., Skokauskas, N.& Frodl, T. (2014). Identifying a consistent pattern of neural function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44, 869-880.
- Moliadze, V., Schmanke, T., Andreas, S., Lyzhko, E., Freitag, C.M., Siniatchkin, M. (2014) Stimulation intensities of transcranial direct current stimulation have to be adjusted in children and adolescents. *Clinical Neurophysiology*, 126 (7), 1392-1399.
- Nichols, S.L., & Waschbusch, D.A. (2004). A Review of the Validity of Laboratory Cognitive Tasks Used to Assess Symptoms of ADHD. *Child Psychiatry & Human Development*, 34(4), 297-315.
- Niederhofer, H. (2008). Effectiveness of the repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) of 1 Hz for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychiatria Danubina*, 20 (1), 91-92.

- Niederhofer, H. (2012). Additional biological therapies for attention-deficit hyperactivity disorder: repetitive transcranial magnetic stimulation of 1 Hz helps to reduce methylphenidate. *Clinics and Practice*, 2, 16.
- Nigg, J.T., Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Sonuga-Barke, E. (2005). Causal heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Do We Need Neuropsychological Impaired Subtypes? *Biological Psychiatry*, 57, 1224-1230.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Tergau, F. & Paulus, W. (2002). Modulation kortikaler Erregbarkeit beim Menschen durch transkranielle Gleichstromstimulation. *Der Nervenarzt*, 73, 332-335.
- Ohn, S.H., Park, C., Yoo, W.-K., Ko, M.-H., Choi, K. P., Kim, G.-M., Lee, Y.T. & Kim, Y.-H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *NeuroReport*, 19, 43-47.
- Pelham, W.E. Jr. & Fabiano, G.A. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 37 (1), 184-214.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C. & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 434-442.
- Polanczyk, G.V. & Rohde, L.A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across lifespan. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 386-392.
- Priori, A., Hallett, M. & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2, 241-245.
- Rajapakse, T. & Kirton, A. (2013). Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Translational Neuroscience*, 4 (2), 1-29.

- Schmidt, S., Brähler, E., Petermann, F. et al. (2012). Komorbide Belastungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ADHS. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 6, 15-26.
- Schlack, R. & Petermann, F. (2013). Prevalence and gender patterns of mental health problems in German youth with experience of violence: the KiGGS study. *BMC Public Health*, 13, 628.
- Schlack, R., Mauz, E., Hebebrand, J., Hölling, H. & KiGGS Study Group (2014). Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003-2006 und 2009-2012 zugenommen? *Bundesgesundheitsblatt*, 57, 820-829.
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., de Rossi, P. & Sharp, W. (2013). Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescents and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 74 (8), 599-606.
- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the Dual Pathway Model: Evidence for the Dissociation of Timing, Inhibitory, and Delay-Related Impairments in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345-355
- Sonuga-Barke, E. (2005). Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*, 57, 1231-1238.
- Spencer, T. J., Biederman, J. & Mick, E. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnostic, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*, 32 (6), 631-641.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M.H., Mundy, E. & Faraone, S.V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1432-1437.

- Steinhausen, H.-C. (2010). Toxine, Allergene und infektiöse Faktoren. In H.-C. Steinhausen, A. Rothenberger & M. Döpfner (Hrsg.), *Handbuch ADHS. Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung* (S. 113-127). Stuttgart: Kohlhammer.
- Steinmann, E., Siniatchkin, M., Petermann, F. & Gerber, W.-D. (2012). ADHS im Kindesalter: ätiologische und therapeutische Ansätze mit dem Schwerpunkt der Bildgebung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 23 (4), 193-203.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J. & Reis, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43 (11), 1430-1440.
- Taylor, E., Döpfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M. et al. (2004). European clinical guidelines for hyperkinetic disorder –first upgrade. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13 (1), 17-30.
- Teo, F., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B (2011): Investigating the role of current strength in tDCS modulation of working memory performance in healthy controls. *Frontiers in Psychiatry/Frontiers Research Foundation*, 2, 45.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O. & Langley, K. (2013). Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54 (1), 3-16.
- Thomas, R. Sanders, S., Doust, J., Beller, E. & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135, 994-1001.
- Tiesler, C.M.T. & Heinrich, J. (2014). Prenatal nicotine exposure and child behavioral problems. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 23, 913-929.

- Uebel, H. & IMAGE-group (2010). Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child and Psychiatry*, 51 (2), 210-218.
- Ulberstad, F. (2012). *QbTest Technical Manual*. Stockholm, Schweden. QbTech AB.
- Unnewehr, S., Schneider, S. & Margraf, J. (2009). *Kinder-DIPS – Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter*. Springer-Verlag.
- Valera, E. M., Brown, A., Biederman, J., Faraone, S. V., Makris, N., Monuteaux, M.C., Whitfield-Gabrieli, S., Vitulano, M., Schiller, M. & Seidman, L. J. (2010). Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 167, 86 – 94.
- Vogt, C. & Williams, T. (2011): Early identification of stimulant treatment responders, partial responders and non-responders using objective measures in children and adolescents with hyperkinetic disorder. *Child and Adolescent Mental Health*, 16 (3), 144-149.
- Wagner, T. Valero-Cabre, A. & Pascual-Leone, A (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 527-565.
- Wehmeier, P.M., Schacht, A., Ulberstad, F., Lehmann, M., Schneider-Fresenius, C., Lehmkuhl, G., Dittmann, R.W. & Banaschewski, T. (2012). Does Atomoxetine Improve Executive Function, Inhibitory Control, and Hyperactivity? Results From a Placebo-Controlled Trial Using Quantitative Measurement Technology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32 (5), 653-660.
- Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T., Faraone, S.V. & Pennington, B.F. (2005). Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336-1346.
- Witthöft, J., Koglin, U. & Petermann, F. (2010). Zur Komorbidität von aggressivem Verhalten und ADHS. *Kindheit und Entwicklung*, 19 (4), 218-227.

- Wolkenstein, L. & Plewnia, C. (2013). Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biological Psychiatry*, 73, 646-651.
- Zelnik, N., Bennett-Back, O., Miari, W., Goez, H.R. & Fattal-Valevski, A. (2012). Is the Test of Variables of Attention Reliable for the Diagnosis of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)? *Journal of Child Neurology*, 27 (6), 703-707.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2012). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Herzogenrath: Psytest.
- Zimmermann, P., Gondan, M. & Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder KiTAP*. Herzogenrath: Psytest.

Anhang

A Manuskript 1

Additiver Nutzen des QbTests in der Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter

Cornelia Soff

Philipps Universität Marburg

Anna Sotnikova, Michael Siniatchkin

Christian-Albrechts-Universität Kiel

Hanna Christiansen

Philipps Universität Marburg

Anmerkung: Aus vertragsrechtlichen Gründen kann die Publikation an dieser Stelle
leider nicht abgedruckt werden.

B Manuskript 2

Transcranial direct-current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder

Cornelia Soff^{a,b}, Anna Sotnikova^{a,c}, Hanna Christiansen^b, Katja Becker^a,

Michael Siniatchkin^c

^a Department for Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy,
Philipps-University, Marburg, Germany

^b Institute of Clinical Psychology, Philipps-University, Marburg, Germany

^c Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, Christian Albrecht University,
Kiel, Germany

Anmerkung: Aus vertragsrechtlichen Gründen kann die Publikation an dieser Stelle
leider nicht abgedruckt werden.

**Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention
Deficit Hyperactivity Disorder**

Anna Sotnikova¹, Cornelia Soff¹, Enzo Tagliazucchi², Katja Becker¹, Michael Siniatchkin²

¹ Department for Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy,
Philipps-University, Marburg, 35096 Germany

² Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, Christian-Albrechts-University,
Kiel, 24105 Germany

Anmerkung: Aus vertragsrechtlichen Gründen kann die Publikation an dieser Stelle
leider nicht abgedruckt werden.

D Publikationsliste

Originalarbeiten

Soff, C., Sotnikova, A., Siniatchkin, M. & Christiansen, H. (submitted). Additiver Nutzen des QbTests in der Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter.

Soff, C., Sotnikova, A., Christiansen, H., Becker, K. & Siniatchkin, M. (submitted). Transcranial direct-current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder.

Sotnikova, A., **Soff, C.**, Tagliazucchi, E., Becker, K. & Siniatchkin, M. (under review). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topography*.

Kongressbeiträge

Soff, C., Sotnikova, A., Siniatchkin, M. & Becker, K. (2014). Transkranielle Gleichstromstimulation: kognitives Enhancement für Jugendliche mit ADHS? Wissenschaftliche Tagung des Arbeitskreis Biologische Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg, 04.-05.12.2014.

Sotnikova, A., **Soff, C.**, & Becker, K. & Siniatchkin, M. (2014): Transkranielle Gleichstromstimulation in der Behandlung von Jugendlichen mit ADHS. Wissenschaftliche Tagung des Arbeitskreis Biologische Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Würzburg, 04.-05.12.2014.

Sotnikova, A., **Soff, C.**, & Becker, K. & Siniatchkin, M. (2014): Transcranial direct current stimulation modulates neuronal networks of working memory in adolescents with ADHD. 20th Annual Meeting of the Organization for Human brain mapping (OHBM) 2014, 08.-12.06.2014.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation *Neue Ansätze in der Diagnostik und Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen* selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, 29.02.2016

Cornelia Soff